(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号

特許第4705695号
(P4705695)

(45)発行日　平成23年6月22日(2011.6.22)　(24)登録日　平成23年3月18日(2011.3.18)

(51)Int.Cl.		F I		
C07D 487/04	(2006.01)	C07D	487/04	140
C07D 211/66	(2006.01)	C07D	211/66	CSP
A61K 31/519	(2006.01)	A61K	31/519	
A61P 35/00	(2006.01)	A61P	35/00	
A61P 43/00	(2006.01)	A61P	43/00	111

請求項の数 15　(全 169 頁)　最終頁に続く

(21)出願番号	特願2010-528485 (P2010-528485)
(86)(22)出願日	平成20年10月9日 (2008.10.9)
(65)公表番号	特表2011-500547 (P2011-500547A)
(43)公表日	平成23年1月6日 (2011.1.6)
(86)国際出願番号	PCT/GB2008/050925
(87)国際公開番号	WO2009/047563
(87)国際公開日	平成21年4月16日 (2009.4.16)
審査請求日	平成22年8月24日 (2010.8.24)
(31)優先権主張番号	60/979,192
(32)優先日	平成19年10月11日 (2007.10.11)
(33)優先権主張国	米国(US)
(31)優先権主張番号	61/047,862
(32)優先日	平成20年4月25日 (2008.4.25)
(33)優先権主張国	米国(US)

早期審査対象出願

(73)特許権者　300022641
アストラゼネカ　アクチボラグ
スウェーデン国　１５１　８５　セーデルテルイェ（無番地）
(74)代理人　100140109
弁理士　小野　新次郎
(74)代理人　100089705
弁理士　社本　一夫
(74)代理人　100075270
弁理士　小林　泰
(74)代理人　100080137
弁理士　千葉　昭男
(74)代理人　100096013
弁理士　富田　博行

最終頁に続く

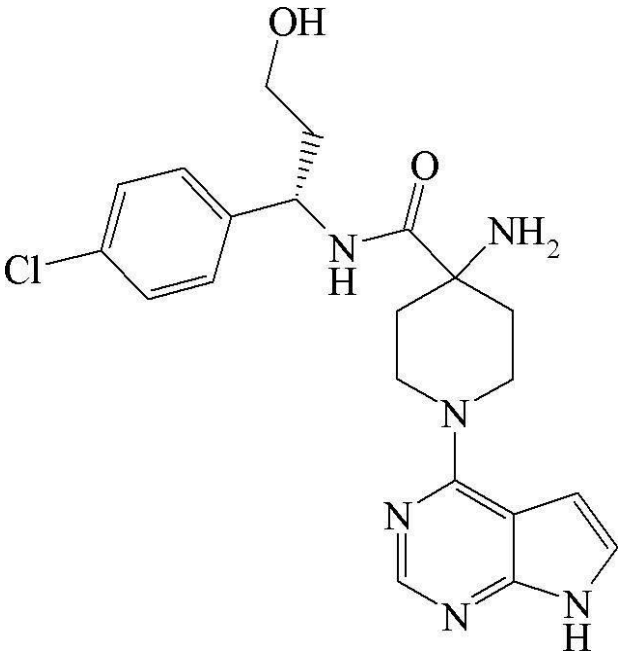
(54)【発明の名称】プロテインキナーゼＢ阻害剤としてのピロロ［２，３－Ｄ］ピリミジン誘導体

(57)【特許請求の範囲】

【請求項１】

化合物：（Ｓ）－４－アミノ－Ｎ－（１－（４－クロロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボキシアミド

【化１】



又は医薬的に受容可能なその塩。

【請求項２】

請求項１に記載の化合物、又は医薬的に受容可能なその塩を、医薬的に受容可能な希釈剤又は担体と一緒に含んでなる医薬組成物。

【請求項３】

請求項１に記載の化合物、又は医薬的に受容可能なその塩を、医薬的に受容可能な希釈剤又は担体と一緒に含んでなる、癌の治療用の医薬組成物。

【請求項４】

請求項１に記載の化合物、又は医薬的に受容可能なその塩を、医薬的に受容可能な希釈剤又は担体と一緒に含んでなる、乳癌の治療用の医薬組成物。

【請求項５】

請求項１に記載の化合物、又は医薬的に受容可能なその塩を有効成分とする薬剤。

【請求項６】

請求項１に記載の化合物、又は医薬的に受容可能なその塩を有効成分とする、癌の治療のための薬剤。

【請求項７】

請求項１に記載の化合物、又は医薬的に受容可能なその塩を有効成分とする、乳癌の治療のための薬剤。

【請求項８】

癌の治療のための医薬の調製のための、請求項１に記載の化合物、又は医薬的に受容可能なその塩の使用。

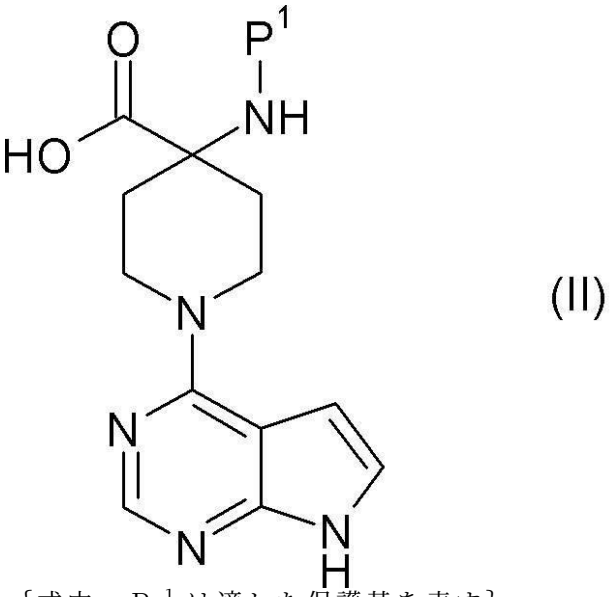
【請求項９】

乳癌の治療のための医薬の調製のための、請求項１に記載の化合物、又は医薬的に受容可能なその塩の使用。

【請求項１０】

請求項１に記載の化合物、又は医薬的に受容可能なその塩の製造方法であって、以下の式（ＩＩ）：

【化２】



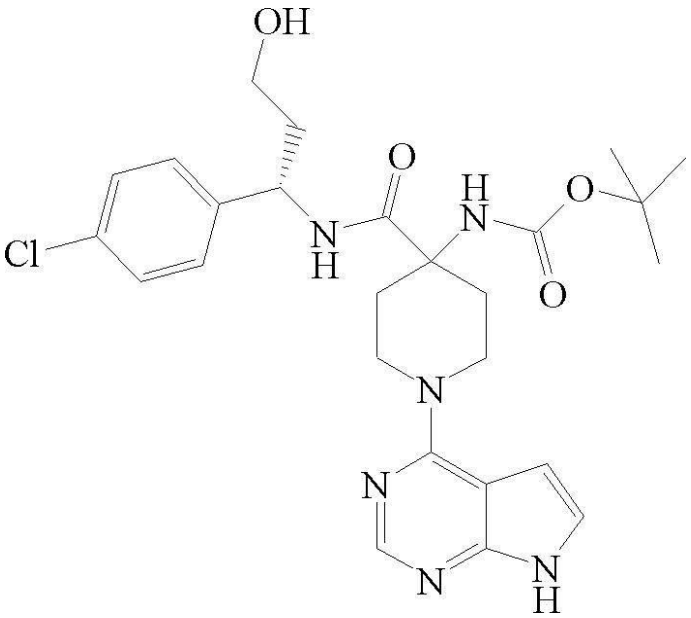
(II)

{式中、Ｐ[1]は適した保護基を表す}
の酸と、（Ｓ）－３－アミノ－３－（４－クロロフェニル）プロパン－１－オールとの反応及びその後に、必要な場合：
（ｉ）いずれもの保護基を除去し；及び／又は
（ｉｉ）医薬的に受容可能なその塩を形成すること
を含んでなる、前記方法。

【請求項１１】
Ｐ[1]がｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル保護基を表す、請求項１０に記載の製造方法。

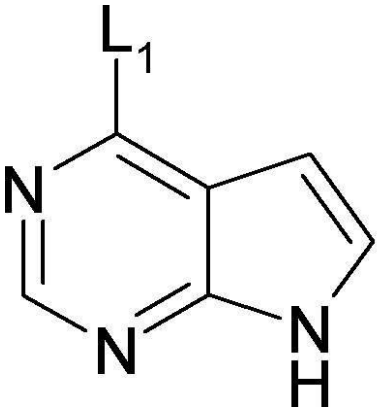
【請求項１２】
化合物：（Ｓ）－４－（１－（４－クロロフェニル）－３－ヒドロキシプロピルカルバモイル）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－イルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル。

【化３】



【請求項１３】
請求項１に記載の化合物、又は医薬的に受容可能なその塩の製造方法であって、（Ｓ）－４－アミノ－Ｎ－（１－（４－クロロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル）ピペリジン－４－カルボキシアミドと、以下の式（Ｖ）：

【化５】



(V)

{式中、Ｌ^{1}は適した脱離基を表す}の二環式複素環との反応、及びその後に、必要な場合、
医薬的に受容可能なその塩を形成することを含んでなる、前記方法。

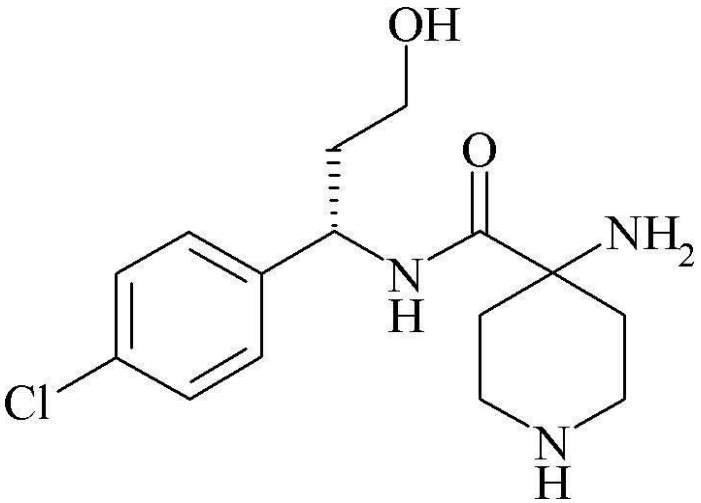
【請求項１４】

Ｌ$_{1}$が塩素を表す、請求項１３に記載の製造方法。

【請求項１５】

化合物：（Ｓ）－４－アミノ－Ｎ－（１－（４－クロロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル）ピペリジン－４－カルボキシアミド。

【化６】



【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

本発明は、プロテインキナーゼＢ（ＰＫＢ、更にＡＫＴとしても知られる）により仲介される疾病又は医学的症状の治療或いは予防において有用であることができる二環式複素環の新規な群に関する。従って、このような化合物は、多くの異なった癌の治療又は予防において有用であることができる。本発明は、更に前記化合物を含んでなる医薬組成物、前記化合物の製造のための方法、及び前記化合物を使用する、ＰＫＢによって仲介される疾病の治療の方法にも関する。

【背景技術】

【０００２】

ＰＫＢは、ホスファチジル３－キナーゼ（ＰＩ３Ｋ）シグナル伝達経路の一つの構成要素であり、これは、増殖因子に対する細胞の反応を含む細胞の増殖及び生存において重要な部分を演じる。増殖因子、例えば上皮細胞増殖因子（ＥＧＦ）のその細胞表面の受容体型チロシンキナーゼ、例えばＥＧＦ受容体（ＥＧＦＲ）への結合後、受容体は、二量体化し、そして自己リン酸化を受ける。この自己リン酸化現象は、ＰＩ３Ｋの８５ｋＤａの調

節サブユニット（ｐ８５）が、受容体と直接、又はアダプタータンパク質、例えば増殖因子受容体結合タンパク質２（ＧＲＢ２）を経由するかのいずれかで相互反応し、そしてこれによってＰＩ３Ｋの１１０ｋＤａの触媒サブユニット（ｐ１１０）を活性化することを可能にする。活性化後、ｐ１１０は、ホスファチジルイノシトール－４，５－二リン酸（ＰＩＰ２）のリン酸化を触媒して、ＰＤＫ１をリン酸化し、そしてＰＫＢを活性化する細胞膜に、ホスファチジルイノシトール依存性キナーゼ１（ＰＤＫ１）及びＰＫＢの両方を補充する、第２のメッセンジャー分子であるホスファチジルイノシトール－３，４，５－三リン酸（PIP_3）を産生する。

【０００３】

三つの別個の遺伝子から誘導されるＰＫＢの三つの既知のアイソフォーム（ＰＫＢα／ＡＫＴ１、ＰＫＢβ／ＡＴＫ２及びＰＫＢγ／ＡＫＴ３）が存在する。ＰＫＢαの活性化は細胞の増殖及び生存を仲介する細胞のシグナル伝達現象に関係し、一方、ＰＫＢβの活性化は、浸潤、運動性及びインスリン仲介の代謝性過程に関係する。活性化されたＰＫＢは、アポトーシス促進性因子、例えばＢＡＤ、プロカスパーゼ－９及びフォークヘッド（ＦＫＨＲ）転写因子を不活性化し、そして抗アポトーシス性遺伝子、例えばサイクリックＡＭＰ応答配列結合タンパク質（ＣＲＥＢ）を上方調節する転写因子を活性化することによって細胞をアポトーシスから保護する。ＰＫＢは、更にＭＤＭ２のリン酸化を経由するｐ５３の不活性化によって細胞の生存に寄与することもできる。同様に、活性化されたＰＫＢは、細胞増殖及び代謝に関係するタンパク質を活性化することによって、例えば哺乳類ラパマイシン標的（ｍＴＯＲ）の活性化に導く経路によって、そしてグリコーゲンシンターゼキナーゼ－３（ＧＳＫ３）によって細胞の増殖を誘導する。

【０００４】

従って細胞増殖のＰＫＢ仲介の刺激及びアポトーシスからの保護は、腫瘍形成を支持し、そしてＰＩ３Ｋ経路内の構成要素の遺伝的撹乱は、癌において普通に見出される。例えば、ＰＩ３Ｋのｐ１１０アイソフォームをコードする遺伝子の変異又は増幅は、乳癌、大腸癌、卵巣癌、頭頚部及び子宮頚部扁平上皮癌、胃及び肺癌、血管形成乏突起神経膠腫、未分化（ａｍａｐｌａｓｔｉｃ）星状細胞腫、多形神経膠芽腫並びに髄芽腫において見出される。同様に、ＰＫＢアイソフォームをコードする遺伝子の変異増幅及び／又は過剰発現は、膵臓、乳房及び卵巣腫瘍において見出されている。従って、ＰＴＥＮ（ＰＩ３Ｋに対して逆の役割を有するホスファターゼ、PIP_3のPIP_2への転換を触媒する）をコードする遺伝子は、卵巣、結腸直腸、乳房、神経膠腫、黒色腫、肺、白血病及びリンパ腫を含む多くの腫瘍型において不活性化される。

【０００５】

腫瘍細胞の増殖及び生存におけるＰＩ３Ｋシグナル伝達経路の重要性の観点から、ＰＫＢ阻害剤を含むこの経路を撹乱するいずれもの化合物は、癌の治療において有用であることができる。ＰＩ３Ｋシグナル伝達経路の詳細な概説及び腫瘍形成におけるその関与は、Ｈｅｎｎｅｓｓｙ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ Ｒｅｖｉｅｗｓ／Ｄｒｕｇ Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ（Ｄｅｃｅｍｂｅｒ ２００５）Ｖｏｌ．４，９８８－１００４．及びＣｕｌｌｙ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ Ｒｅｖｉｅｗｓ／Ｃａｎｃｅｒ（Ｍａｒｃｈ ２００６）Ｖｏｌ．６，１８４－１９２によって提供されている。

【０００６】

ヒトエーテルアゴーゴー関連遺伝子（ｈＥＲＧ）によってコードされる電位依存性カリウムチャンネルは、心室の心臓作用電位の再分極において重要な役割を演じていると信じられる。遺伝子配列の遺伝性変異又は薬理学的修飾のいずれかによって起こされたその活性の変化は、作用電位の時間の延長に導くことができる。これは、ヒトにおいて心電図に記録されるＱＴ間隔の延長及びトルサード・ド・ポアンとして知られる潜在的に致死的心不整脈に導くことができる（Ｖａｎｄｅｎｂｅｒｇ ｅｔ ａｌ．（２００１）．Ｔｒｅｎｄｓ Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．Ｓｃｉ．２２，２４０－２４６）。最近の規制のガイドライン（ＣＰＭＰ／ＩＣＨ／５３９／００）は、ｈＥＲＧチャンネルにおける試験化合物の効果を研究するｉｎ ｖｉｔｒｏアッセイが、新しい化学薬品の流入が、ヒトにおいて心

電図に記録されるＱＴ間隔を延長するものである可能性を予測するための前臨床的戦略の一つの要素であることができることを推奨している。このように、ｈＥＲＧ遮断活性の排除は、いずれもの新しい薬物の開発における重要な検討事項のままである。

【０００７】

ＰＩ３Ｋ経路を標的とする多くの化合物が記載されている。例えば、ＷＯ２００６／０４６０２３及びＷＯ２００６／０４６０２４（Ａｓｔｅｘ Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ Ｌｉｍｉｔｅｄ）は、プロテインキナーゼＢ（ＰＫＢ）及びプロテインキナーゼＡ（ＰＫＡ）の活性を阻害又は調節するプリン、プリノン及びデアザプリノン化合物を記載している。然しながら、ＰＫＢに対して優れた効力、及び／又は他の既知のＰＫＢ阻害剤と比較して、好都合な物理的特性（例えば、より高い水溶解性、より高い浸透性、及び／又はより低い血漿タンパク質結合性）及び／又は好ましい毒性特性（例えば減少したｈＥＲＧ遮断傾向）及び／又は好ましい代謝特性を有する更なる改良された薬剤に対する必要性がなお存在している。

【先行技術文献】

【特許文献】

【０００８】

【特許文献１】ＷＯ２００６／０４６０２３（Ａｓｔｅｘ Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ Ｌｉｍｉｔｅｄ）

【特許文献２】ＷＯ２００６／０４６０２４（Ａｓｔｅｘ Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ Ｌｉｍｉｔｅｄ）。

【非特許文献】

【０００９】

【非特許文献１】Ｈｅｎｎｅｓｓｙ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ Ｒｅｖｉｅｗｓ／Ｄｒｕｇ Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ（Ｄｅｃｅｍｂｅｒ ２００５）Ｖｏｌ．４，９８８－１００４

【非特許文献２】Ｃｕｌｌｙ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ Ｒｅｖｉｅｗｓ／Ｃａｎｃｅｒ（Ｍａｒｃｈ ２００６）Ｖｏｌ．６，１８４－１９２

【非特許文献３】Ｖａｎｄｅｎｂｅｒｇ ｅｔ ａｌ．（２００２）．Ｔｒｅｎｄｓ Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．Ｓｃｉ．２２，２４０－２４６

【非特許文献４】ＣＰＭＰ／ＩＣＨ／５３９／００。

【発明の概要】

【００１０】

本出願人等は、驚くべきことに、ある種の二環式複素環誘導体が、ＰＫＢ活性を阻害することにおいて特に有効であり、そして従って、ＰＫＢ活性が関係する疾病状態、例えば癌の治療において有用であることができることを見出した。

【図面の簡単な説明】

【００１１】

【図１】図１は、１５０又は３００ｍｇ／ｋｇの（Ｓ）－４－アミノ－Ｎ－（１－（４－クロロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボキシアミド（Ｅ９）の急性投与後の、ヌードマウス中で増殖したＵ８７－ＭＧ腫瘍から採取した試料中のＧＳＫ３β及びＰＲＡＳ４０リン酸化レベルである。

【図２】図２は、３００ｍｇ／ｋｇの（Ｓ）－４－アミノ－Ｎ－（１－（４－クロロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボキシアミド（Ｅ９）の一日一回（ＱＤ）投与を使用した、ＳＣＩＤマウスにおけるＭＣＦ－７抗腫瘍研究の結果である。

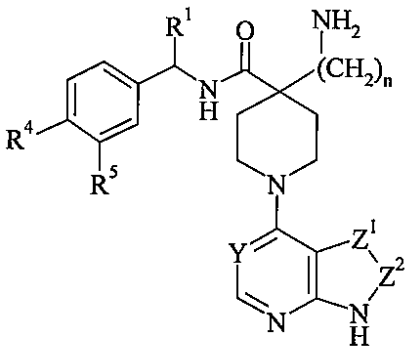
【発明を実施するための形態】

【００１２】

従って、本発明の第１の側面によれば、以下の式（Ｉ）：

【００１３】

【化１】



(I)

【００１４】

の化合物、又は医薬的に受容可能なその塩が提供され、

式中：

Ｙは、ＣＨ又はＮを表し；

Z^1－Z^2は、Ｃ（R^6）＝ＣＨ、Ｎ＝ＣＨ及びＣ（R^6）＝Ｎから選択される基を表し；ここで、

R^6は、水素、フルオロ、クロロ、ブロモ、シアノ、メチル、エチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル又はシクロプロピルを表し；

ｎは、０、１又は２であり；

R^1は、C_{1-4}アルキル、C_{2-4}アルケニル、C_{2-4}アルキニル、C_{1-4}アルコキシ、C_{1-4}アルコキシC_{1-4}アルキル、フルオロC_{1-4}アルキル、アミノC_{1-4}アルキル、ヒドロキシC_{1-4}アルキル、シアノ、シアノC_{1-4}アルキル、C_{3-6}シクロアルキル、－$(CH_2)_p$NHCOCH$_3$、－$(CH_2)_p$NHSO$_2$CH$_3$、－$(CH_2)_p$NHCONH$_2$、－$(CH_2)_p$NHCONR^{2}R^3、－$(CH_2)_p$NR^{2}R^3、－$(CH_2)_p$SO$_2$NH$_2$、－$(CH_2)_p$SO$_2$NR^{2}R^3、－$(CH_2)_p$CONH$_2$、－$(CH_2)_p$CONR^{2}R^{3}又は－$(CH_2)_p$－R^{7}を表し；ここで、

ｐは、０、１、２又は３であり；

R^2は、水素又はC_{1-3}アルキルを表し；

R^3は、C_{1-3}アルキルを表し；そして

R^7は、フェニルであるか；

R^7は、Ｏ、Ｎ或いはＳから選択される１、２若しくは３個の異種原子を含んでなる５又は６員の単環式ヘテロアリール環を表すか；或いは

R^7は、Ｏ、Ｎ或いはＳから選択される１、２若しくは３個の異種原子を含んでなる単環式の４、５又は６員の複素環式環を表し；

ここにおいて、R^7は、C_{1-4}アルキル、トリフルオロメチル、C_{1-4}アルコキシ、フルオロ、クロロ、ブロモ、及びシアノから選択される１又は２個の置換基によって所望により置換されていてもよく；

R^4は、水素、フルオロ、クロロ、ブロモ、シアノ又はトリフルオロメチルを表し；そして

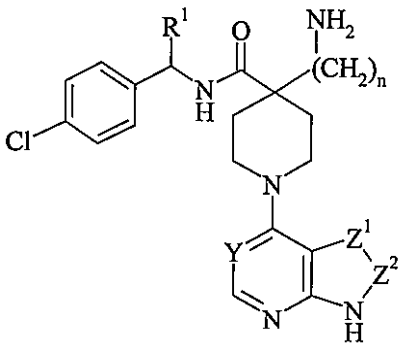
R^5は、水素、フルオロ、クロロ又はブロモを表す。

【００１５】

本発明の一つの態様において、以下の式（Ｉ）：

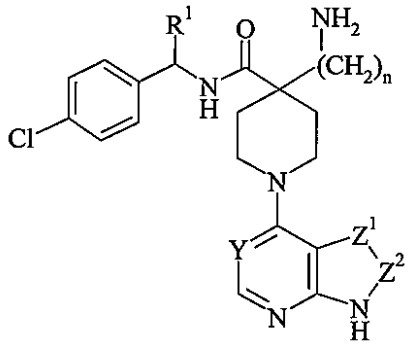
【００１６】

【化２】



(I)

【００１７】
の化合物、又は医薬的に受容可能なその塩が提供され、
式中：
Ｙは、ＣＨ又はＮを表し；
Ｚ^{1}－Ｚ^{2}は、ＣＨ＝ＣＨ、Ｎ＝ＣＨ及びＣＨ＝Ｎから選択される基を表し；
ｎは、０、１又は２であり；そして
Ｒ^{1}は、Ｃ$_{1-4}$アルキル、アミノＣ$_{1-4}$アルキル、ヒドロキシＣ$_{1-4}$アルキル、－（ＣＨ$_{2}$）$_{p}$ＮＨＣＯＣＨ$_{3}$、－（ＣＨ$_{2}$）$_{q}$ＮＲ^{2}Ｒ^{3}又はＣ$_{3-6}$シクロアルキルを表し；ここで、
Ｒ^{2}は、水素又はＣ$_{1-3}$アルキルを表し；
Ｒ^{3}は、Ｃ$_{1-3}$アルキルを表し；そして
ｐ及びｑは、独立に２又は３を表す。
【００１８】
従って、本発明の更なる態様において、以下の式（Ｉ）：
【００１９】
【化３】



(I)

【００２０】
の化合物、又は医薬的に受容可能なその塩が提供され、
式中：
Ｙは、ＣＨ又はＮを表し；
Ｚ^{1}－Ｚ^{2}は、ＣＨ＝ＣＨ、Ｎ＝ＣＨ及びＣＨ＝Ｎから選択される基を表し；
Ｒ^{1}は、Ｃ$_{1-4}$アルキル、アミノＣ$_{1-4}$アルキル又はＣ$_{3-6}$シクロアルキルを表し；そして
ｎは、０、１又は２である。
【００２１】
用語Ｃ$_{1-4}$アルキルは、直鎖又は分枝鎖であることができる、長さで１ないし４個の

炭素原子の飽和炭素鎖を意味することを意図している。然しながら、“プロピル”のような個々のアルキル基に対する言及は、直鎖変種のみに対して特定的であり、そしてｔ－ブチルのような個々の分枝鎖アルキル基に対する言及は、分枝鎖変種のみに対して特定的である。例えば、“C_{1-4}アルキル”は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル及びｔ－ブチルを含む。

【００２２】

用語“C_{2-4}アルケニル”は、少なくとも一つの炭素から炭素への二重結合を含有する直鎖又は分枝鎖であることができる、長さで２ないし４個の炭素原子の不飽和の炭素鎖を意味することを意図している。然しながら、“プロペニル”のような個々のアルケニル基に対する言及は、直鎖変種のみに対して特定的であり、そしてｔｅｒｔ－ブテニルのような個々の分枝鎖アルキル基に対する言及は、分枝鎖変種のみに対して特定的である。例えば、“C_{2-4}アルケニル”は、制約されるものではないが、エテニル、プロペニル、イソプロペニル、ブテニル及びｔｅｒｔ－ブテニルを含む。

【００２３】

用語“C_{2-4}アルキニル”は、少なくとも一つの炭素から炭素への三重結合を含有する直鎖又は分枝鎖であることができる、長さで２ないし４個の炭素原子の不飽和の炭素鎖を意味することを意図している。然しながら、“プロピニル”のような個々のアルキニル基に対する言及は、直鎖変種のみに対して特定的であり、そしてｔｅｒｔ－ブチニルのような個々の分枝鎖アルキル基に対する言及は、分枝鎖変種のみに対して特定的である。例えば、“C_{2-4}アルキニル”は、制約されるものではないが、エチニル、プロピニル、イソプロピニル、ブチニル及びｔｅｒｔ－ブチニルを含む。

【００２４】

用語“C_{1-4}アルコキシ”は、酸素に連結した直鎖又は分枝鎖であることができる、長さで１ないし４個の炭素原子の飽和の炭素鎖を意味することを意図している。例えば、“C_{1-4}アルコキシ”は、制約されるものではないが、メトキシ、エトキシ、プロポキシ及びブトキシを含む。

【００２５】

用語“C_{1-4}アルコキシC_{1-4}アルキル”は、直鎖又は分枝鎖であることができる長さで１ないし４個の炭素原子のもう一つの飽和炭素鎖に、酸素を経由して連結した直鎖又は分枝鎖であることができる、長さで１ないし４個の炭素原子の飽和の炭素鎖を意味することを意図している。例えば、“C_{1-4}アルコキシC_{1-4}アルキル”は、制約されるものではないが、メトキシエチル、メトキシプロピル、エトキシプロピル、プロポキシエチル及びブトキシプロピルを含む。

【００２６】

用語“フルオロC_{1-4}アルキル”は、水素原子の少なくとも一つがフッ素によって置換されている直鎖又は分枝鎖であることができる、長さで１ないし４個の炭素原子の飽和の炭素鎖を意味することを意図している。例えば、“フルオロC_{1-4}アルキル”は、制約されるものではないが、フルオロメチル、フルオロエチル、フルオロプロピル、フルオロイソプロピル、フルオロブチル、フルオロイソブチル、フルオロ－ｔｅｒｔ－ブチル、トリフルオロメチル、ペンタフルオロエチル、ヘプタフルオロプロピル及びノナフルオロブチルを含む。

【００２７】

用語“アミノC_{1-4}アルキル”は、一つの第一アミノ基を含んでなる直鎖又は分枝鎖であることができる、長さで１ないし４個の炭素原子の飽和の炭素鎖を意味することを意図している。例えば“アミノC_{1-4}アルキル”は、アミノメチル、アミノエチル、２－アミノプロピル、３－アミノプロピル、１－アミノイソプロピル及び４－アミノブチルを含む。

【００２８】

用語“ヒドロキシC_{1-4}アルキル”は、一つのヒドロキシル基を含んでなる直鎖又は分枝鎖であることができる、長さで１ないし４個の炭素原子の飽和の炭素鎖を意味するこ

とを意図している。例えば、“ヒドロキシC_{1-4}アルキル”は、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、２－ヒドロキシプロピル、３－ヒドロキシプロピル、１－ヒドロキシイソプロピル及び４－ヒドロキシブチルを含む。

【００２９】

用語“C_{3-6}シクロアルキル”は、飽和の３ないし６員の単環式炭素環を意味することを意図している。例えば“C_{3-6}シクロアルキル”は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル及びシクロヘキシルを含む。

【００３０】

用語“ヘテロアリール環”は、環の炭素原子、或いは窒素からの結合が可能である場合、環の窒素原子を経由して連結した、窒素、酸素又は硫黄から独立に選択される１、２若しくは３個の異種原子を含んでなる、５或いは６員の完全に不飽和の芳香族の単環式環を意味することを意図し、例えば、ピリジン環の窒素への結合は不可能であるが、しかしピラゾール環の１－窒素による結合は可能である。５又は６員のヘテロアリール環の例は、制約されるものではないが、ピロール、フラン、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、ピリジン、ピラゾール、イソオキサゾール、オキサゾール、１，２，４オキサジアゾール、イソチアゾール、チアゾール、１，２，４－トリアゾール及びチオフェンを含む。

【００３１】

用語“複素環式環”は、環の炭素原子或いは環の窒素原子を経由して連結した、窒素、酸素又は硫黄から選択される１、２若しくは３個の異種原子を含んでなる、４、５或いは６員の完全に飽和又は部分的に飽和の単環式環を意味することを意図している。４、５又は６員の複素環式環の例は、アゼチジン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、ピロリン、ピロリジン、チアゾリジン、モルホリン、ピペリジン、ピペラジン、ジヒドロピリジン、ジヒドロピリミジン及びアゼパンを含む。

【００３２】

本発明の更なる態様において、本明細書中の以下の段落（１）ないし（２６）中のＹ、Z^1-Z^2、R^1、R^4、R^5、R^6、ｎ及びｐの以下の定義のそれぞれは、個別に、或いは式（Ｉ）、（ＩＡ）又は（ＩＢ）の幅広い定義を制約するためのその他の以下の定義の一つとの組合せで、適宜使用することができる。

【００３３】

（１）　Ｙは、Ｎを表す；

（２）　Z^1-Z^2は、ＣＨ＝ＣＨを表す；

（３）　Z^1-Z^2は、Ｃ（Ｃｌ）＝ＣＨを表す；

（４）　Z^1-Z^2は、Ｃ（Ｂｒ）＝ＣＨを表す；

（５）　R^1は、C_{1-4}アルキルを表す；

（６）　R^1は、アミノC_{1-4}アルキルを表す；

（７）　R^1は、ヒドロキシC_{1-4}アルキルを表す；

（８）　R^1は、C_{3-6}シクロアルキルを表す；

（９）　R^1は、C_{1-4}アルコキシC_{1-4}アルキル、フルオロC_{1-4}アルキル、アミノC_{1-4}アルキル、ヒドロキシC_{1-4}アルキル、シアノC_{1-4}アルキル、C_{3-6}シクロアルキル、$-(CH_2)_pNHCOCH_3$、$-(CH_2)_pNHSO_2CH_3$、$-(CH_2)_pNHCONH_2$、$-(CH_2)_pNHCONR^2R^3$、$-(CH_2)_pNR^2R^3$、$-(CH_2)_pSO_2NH_2$、$-(CH_2)_pCONH_2$、$-(CH_2)_pCONR^2R^3$又は$-(CH_2)_p-R^7$を表す；

（１０）　R^1は、$-(CH_2)_p-R^7$を表し、ここにおいて、R^7は、フェニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピロリジニル、モルホリニル、イミダゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル及びチアゾリルから選択され、そしてR^7は、単一のメチル基によって所望により置換されていてもよい；

（１１）　R^1は、ヒドロキシエチルを表す；

（１２）　ｎは、０である；

（１３）　ｎは、１である；
（１４）　ｎは、１又は２である；
（１５）　ｎは、０又は１である；
（１６）　ｎは、１、２又は３である；
（１７）　R^4は、クロロ、ブロモ又はシアノを表す；
（１８）　R^4は、クロロ、ブロモを表す；
（１９）　R^4は、クロロを表す；
（２０）　R^4は、ブロモを表す；
（２１）　R^5は、水素を表す；
（２２）　R^5は、クロロを表す；
（２３）　R^6は、水素を表す；
（２４）　R^6は、メチルを表す；
（２５）　R^6は、ジフルオロメチルを表す；
（２６）　R^6は、トリフルオロメチルを表す。

【００３４】

本発明のもう一つの態様によれば：

４－アミノ－Ｎ－（１－（４－クロロフェニル）エチル）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボキシアミド；

（Ｓ）－４－アミノ－Ｎ－（１－（４－クロロフェニル）エチル）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボキシアミド；

４－アミノ－Ｎ－（１－（４－クロロフェニル）プロピル）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボキシアミド；

（Ｓ）－４－アミノ－Ｎ－（１－（４－クロロフェニル）プロピル）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボキシアミド；

（Ｒ）－４－アミノ－Ｎ－（１－（４－クロロフェニル）プロピル）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボキシアミド；

４－アミノ－Ｎ－（（４－クロロフェニル）（シクロプロピル）メチル）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボキシアミド；

４－アミノ－Ｎ－（２－アミノ－１－（４－クロロフェニル）エチル）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボキシアミド；

（Ｓ）－４－（アミノメチル）－Ｎ－（１－（４－クロロフェニル）エチル）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボキシアミド；

４－アミノ－Ｎ－（１－（４－クロロフェニル）－４－ヒドロキシブチル）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボキシアミド；

（Ｓ）－４－アミノ－Ｎ－（１－（４－クロロフェニル）－４－ヒドロキシブチル）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボキシアミド；

（Ｒ）－４－アミノ－Ｎ－（１－（４－クロロフェニル）－４－ヒドロキシブチル）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボキシアミド；

４－アミノ－Ｎ－（１－（４－クロロフェニル）－２－ヒドロキシエチル）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボキシアミド；

（Ｓ）－４－アミノ－Ｎ－（１－（４－クロロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボキシアミド；

Ｎ－（３－アセトアミド－１－（４－クロロフェニル）プロピル）－４－アミノ－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボキシアミド；

４－アミノ－Ｎ－（１－（４－クロロフェニル）－３－（ジメチルアミノ）プロピル）

－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボキシアミド；
（Ｓ）－４－アミノ－Ｎ－（１－（４－クロロフェニル）－３－（ジメチルアミノ）プロピル）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボキシアミド；
（Ｒ）－４－アミノ－Ｎ－（１－（４－クロロフェニル）－３－（ジメチルアミノ）プロピル）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボキシアミド；
４－（アミノメチル）－Ｎ－（１－（４－クロロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボキシアミド；
４－アミノ－Ｎ－（１－（４－クロロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボキシアミド；
４－アミノ－Ｎ－（３－アミノ－１－（４－クロロフェニル）プロピル）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボキシアミド；
（Ｒ）－４－アミノ－Ｎ－（１－（４－クロロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボキシアミド；
（Ｒ）－４－アミノ－Ｎ－（１－（４－クロロフェニル）エチル）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボキシアミド；
（Ｒ）－４－（アミノメチル）－Ｎ－（１－（４－クロロフェニル）エチル）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボキシアミド；
（Ｓ）－４－アミノ－Ｎ－（１－（４－シアノフェニル）－３－ヒドロキシプロピル）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボキシアミド；
（Ｓ）－４－アミノ－１－（５－ブロモ－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－Ｎ－（１－（４－クロロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル）ピペリジン－４－カルボキシアミド；
（Ｓ）－４－アミノ－Ｎ－（１－（４－クロロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル）－１－（１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボキシアミド；
（Ｓ）－４－アミノ－Ｎ－（３－ヒドロキシ－１－フェニルプロピル）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボキシアミド；
（Ｓ）－４－アミノ－Ｎ－（１－（４－クロロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル）－１－（９Ｈ－プリン－６－イル）ピペリジン－４－カルボキシアミド；
（Ｓ）－４－（アミノメチル）－Ｎ－（１－（４－クロロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボキシアミド；
（Ｓ）－４－アミノ－Ｎ－（１－（４－ブロモフェニル）－３－ヒドロキシプロピル）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボキシアミド；
４－アミノ－Ｎ－（１－（４－クロロフェニル）－４－（ジメチルアミノ）ブチル）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボキシアミド；
（Ｓ）－４－アミノ－Ｎ－（１－（４－クロロフェニル）－３－（ジエチルアミノ）プロピル）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボキシアミド；
（Ｓ）－４－アミノ－Ｎ－（１－（４－クロロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル）

－１－（５－シクロプロピル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボキシアミド；
４－アミノ－Ｎ－（１－（４－クロロフェニル）－３－（メチルアミノ）プロピル）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボキシアミド；
４－アミノ－Ｎ－［（４－クロロフェニル）（フェニル）メチル］－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボキシアミド；
４－アミノ－Ｎ－［２－アミノ－１－（４－クロロフェニル）－２－オキソエチル］－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボキシアミド；
４－アミノ－１－（３－ブロモ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル）－Ｎ－［（１Ｓ）－１－（４－クロロフェニル）エチル］ピペリジン－４－カルボキシアミド；
４－アミノ－Ｎ－［（１Ｓ）－１－（４－クロロフェニル）エチル］－１－（５－クロロ－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボキシアミド；
４－アミノ－１－（３－ブロモ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル）－Ｎ－［（１Ｓ）－１－（４－クロロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］ピペリジン－４－カルボキシアミド；
４－アミノ－Ｎ－［（１Ｓ）－１－（４－クロロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－１－（５－クロロ－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボキシアミド；
４－アミノ－１－（５－ブロモ－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－Ｎ－［（１Ｓ）－１－（４－クロロフェニル）エチル］ピペリジン－４－カルボキシアミド；
４－アミノ－Ｎ－［（１Ｓ）－１－（４－クロロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－１－（５－メチル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボキシアミド；
４－アミノ－Ｎ－［（１Ｓ）－１－（４－クロロフェニル）エチル］－１－（５－メチル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボキシアミド；
４－アミノ－Ｎ－［（１Ｓ）－１－（４－クロロフェニル）－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル］－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボキシアミド；
４－アミノ－Ｎ－［（１Ｓ）－１－（４－シアノフェニル）エチル］－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボキシアミド；
４－アミノ－Ｎ－［（１Ｓ）－１－（３－クロロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボキシアミド；
４－アミノ－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－Ｎ－｛（１Ｓ）－１－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝ピペリジン－４－カルボキシアミド；
４－アミノ－Ｎ－［（１Ｒ）－１－（４－ブロモフェニル）エチル］－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボキシアミド；
４－アミノ－Ｎ－［１－（４－クロロフェニル）－２－フェニルエチル］－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボキシアミド；
４－アミノ－Ｎ－［１－（４－フルオロフェニル）エチル］－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボキシアミド；
４－アミノ－Ｎ－［（４－クロロフェニル）（シアノ）メチル］－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボキシアミド；

４－アミノ－Ｎ－（１－フェニルエチル）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボキシアミド；
４－アミノ－Ｎ－［１－（４－クロロフェニル）－４－ピロリジン－１－イルブチル］－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボキシアミド；
４－アミノ－Ｎ－［１－（４－クロロフェニル）－４－モルホリン－４－イルブチル］－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボキシアミド；
４－アミノ－Ｎ－［１－（４－クロロフェニル）－４－ピペリジン－１－イルブチル］－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボキシアミド；
４－アミノ－Ｎ－［（１Ｓ）－１－（４－クロロフェニル）－４－ピペリジン－１－イルブチル］－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボキシアミド；
４－アミノ－Ｎ－［（１Ｒ）－１－（４－クロロフェニル）－４－ピペリジン－１－イルブチル］－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボキシアミド；
４－アミノ－Ｎ－［（１Ｓ）－１－（４－クロロフェニル）－３－（４－メチルピペラジン－１－イル）プロピル］－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボキシアミド；
４－アミノ－Ｎ－［（１Ｓ）－１－（４－クロロフェニル）－３－モルホリン－４－イルプロピル］－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボキシアミド；
４－アミノ－Ｎ－［（１Ｓ）－１－（４－クロロフェニル）－３－ピペリジン－１－イルプロピル］－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボキシアミド；
４－アミノ－Ｎ－［（１Ｓ）－１－（４－クロロフェニル）－３－ピペラジン－１－イルプロピル］－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボキシアミド；
４－アミノ－Ｎ－［（１Ｓ）－１－（４－クロロフェニル）－３－（１Ｈ－イミダゾール－１－イル）プロピル］－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボキシアミド；
４－アミノ－Ｎ－［（１Ｓ）－１－（４－クロロフェニル）－３－ピロリジン－１－イルプロピル］－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボキシアミド；
４－アミノ－Ｎ－（１－（４－クロロフェニル）－２－スルファモイルエチル）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボキシアミド；
４－アミノ－Ｎ－（１－（４－クロロフェニル）－２－スルファモイルエチル）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボキシアミド；
Ｎ－（２－アセトアミド－１－（４－クロロフェニル）エチル）－４－アミノ－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボキシアミド；
４－アミノ－Ｎ－（１－（４－クロロフェニル）－２－（１Ｈ－イミダゾール－２－イル）エチル）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボキシアミド；
４－アミノ－Ｎ－［１－（４－クロロフェニル）－２－（１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エチル］－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボキシアミド；

４－アミノ－Ｎ－［１－（４－クロロフェニル）－２－（３－メチルイソオキサゾール－５－イル）エチル］－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボキシアミド；
４－アミノ－Ｎ－（１－（４－クロロフェニル）－２－（チアゾール－２－イル）エチル）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボキシアミド；
４－アミノ－Ｎ－（１－（４－クロロフェニル）－３－（ジメチルアミノ）－３－オキソプロピル）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボキシアミド；
４－アミノ－Ｎ－（１－（４－クロロフェニル）－３－メトキシプロピル）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボキシアミド；
４－アミノ－Ｎ－（１－（４－クロロフェニル）－３－スルファモイルプロピル）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボキシアミド；
４－アミノ－Ｎ－（３－アミノ－１－（４－クロロフェニル）－３－オキソプロピル）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボキシアミド；
４－アミノ－Ｎ－（１－（４－クロロフェニル）－３－ウレイドプロピル）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボキシアミド；
４－アミノ－Ｎ－（１－（４－クロロフェニル）－２－シアノエチル）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボキシアミド；又は
４－アミノ－Ｎ－（１－（４－クロロフェニル）－３－（メチルスルホンアミド）プロピル）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボキシアミド；
である、式（Ｉ）の化合物、又は医薬的に受容可能なその塩が提供される。

【００３５】

上記で定義した式（Ｉ）の化合物が、不斉炭素原子によって、光学的に活性な又はラセミの形態で存在する限り、本発明が、ＰＫＢ活性を阻害する特性を保有するいずれものこのような光学的に活性な又はラセミの形態を、その定義中に含むことは理解されることである。光学的に活性な形態の合成は、当技術において公知の有機化学の標準的な技術によって、例えば光学的に活性な出発物質からの合成、又はラセミの形態の分割によって行うことができる。ラセミ化合物及びそのラセミ中間体は、本明細書中で平面の構造として描かれ、一方立体特異的化合物及びその立体特異的中間体は、示される適当な立体化学で描かれている。

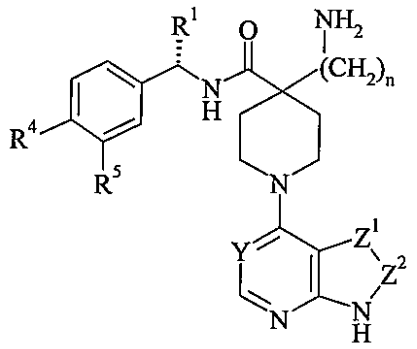
【００３６】

本発明は、更にＰＫＢ活性の阻害剤である式（Ｉ）の化合物のいずれもの、そして全ての互変異性の形態にも関する。

本発明の一つの態様において、式（Ｉ）の化合物は、以下の式（ＩＡ）：

【００３７】

【化４】



(IA)

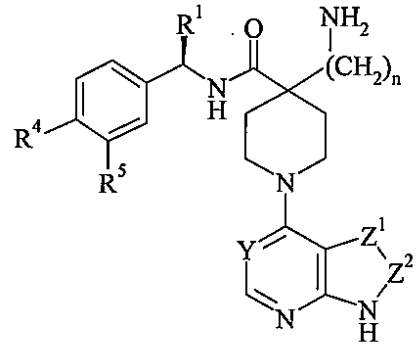
【００３８】

に示す立体構造を有し、式中、Ｙ、Ｚ^{1}、Ｚ^{2}、Ｒ^{1}、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}及びｎは、本明細書中で先に定義したとおりである。

本発明のもう一つの態様において、式（Ｉ）の化合物は、以下の式（ＩＢ）：

【００３９】

【化５】



(IB)

【００４０】

に示す立体構造を有し、式中、Ｙ、Ｚ^{1}、Ｚ^{2}、Ｒ^{1}、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}及びｎは、本明細書中で先に定義したとおりである。

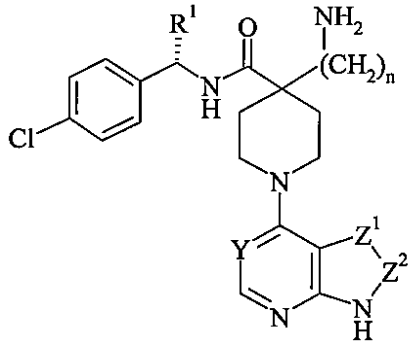
本明細書中の式（Ｉ）の化合物への言及は、式（Ｉ）、（ＩＡ）又は（ＩＢ）の化合物へ同等に言及していると理解されるべきである。

【００４１】

本発明の一つの態様において、以下の式（ＩＡ）：

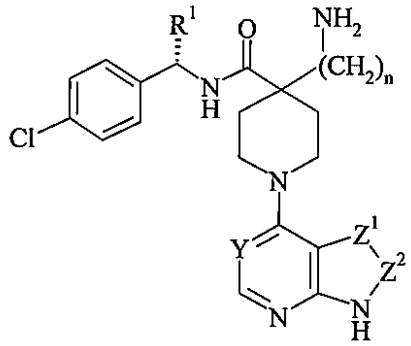
【００４２】

【化６】



(IA)

【００４３】
の化合物、又は医薬的に受容可能なその塩が提供され、
式中：
Ｙは、ＣＨ又はＮを表し；
Z^1－Z^2は、ＣＨ＝ＣＨ、Ｎ＝ＣＨ及びＣＨ＝Ｎから選択される基を表し；
ｎは、０、１又は２であり；そして
R^1は、C_{1-4}アルキル、アミノC_{1-4}アルキル、ヒドロキシC_{1-4}アルキル、－$(CH_2)_p$ＮＨＣＯＣＨ$_3$、－$(CH_2)_q$ＮＲ^{2}Ｒ^{3}又はC_{3-6}シクロアルキルを表し；ここで
R^2は、水素又はC_{1-3}アルキルを表し；
R^3は、C_{1-3}アルキルを表し；そして
ｐ及びｑは、独立に２又は３を表す。
【００４４】
従って本発明の更なる態様において、以下の式（ＩＡ）：
【００４５】
【化７】



(IA)

【００４６】
の化合物、又は医薬的に受容可能なその塩が提供され、
式中：
Ｙは、ＣＨ又はＮを表し；
Z^1－Z^2は、ＣＨ＝ＣＨ、Ｎ＝ＣＨ及びＣＨ＝Ｎから選択される基を表し；
R^1は、C_{1-4}アルキル、アミノC_{1-4}アルキル又はC_{3-6}シクロアルキルを表し；そして
ｎは、０、１又は２である。
【００４７】
本発明の一つの態様において、式（Ｉ）、（ＩＡ）又は（ＩＢ）の化合物が、（Ｓ）－４－アミノ－Ｎ－（１－（４－クロロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボキシアミド以外である、本明細書中で先に定義したとおりの式（Ｉ）、（ＩＡ）又は（ＩＢ）の化合物、又は医薬的に受容可能なその塩が提供される。式（Ｉ）の化合物の適した医薬的に受容可能な塩は、例えば十分に塩基性である本発明の化合物の酸付加塩、例えば、例えば無機又は有機酸、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、トリフルオロ酢酸、クエン酸又はマレイン酸との酸付加塩である。
【００４８】
本発明のある種の化合物が、溶媒和された、例えば水和された、並びに溶媒和されていない形態で存在することができることは理解されるものである。本発明が、ＰＫＢ活性の阻害剤である、全てのこのような溶媒和された形態を包含することは理解されることである。

【００４９】
式（Ｉ）の化合物は、ヒト又は動物の体内で分解して、式（Ｉ）の化合物を与えるプロドラッグの形態で投与することができる。プロドラッグの例は、式（Ｉ）の化合物のｉｎｖｉｖｏで加水分解可能なエステルを含む。各種の形態のプロドラッグが当技術において知られている。このようなプロドラッグ誘導体の例のために：
ａ）Ｄｅｓｉｇｎ ｏｆ Ｐｒｏｄｒｕｇｓ，ｅｄｉｔｅｄ ｂｙ Ｈ．Ｂｕｎｄｇａａｒｄ，（Ｅｌｓｅｖｉｅｒ，１９８５）ａｎｄ Ｍｅｔｈｏｄｓ ｉｎ Ｅｎｚｙｍｏｌｏｇｙ，Ｖｏｌ．４２，ｐ．３０９－３９６，ｅｄｉｔｅｄ ｂｙ Ｋ．Ｗｉｄｄｅｒ，ｅｔ ａｌ．（Ａｃａｄｅｍｉｃ Ｐｒｅｓｓ，１９８５）；
ｂ）Ａ Ｔｅｘｔｂｏｏｋ ｏｆ Ｄｒｕｇ Ｄｅｓｉｇｎ ａｎｄ Ｄｅｖｅｌｏｐｍｅｎｔ，ｅｄｉｔｅｄ ｂｙ Ｋｒｏｇｓｇａａｒｄ－Ｌａｒｓｅｎ ａｎｄ Ｈ．Ｂｕｎｄｇａａｒｄ，Ｃｈａｐｔｅｒ ５“Ｄｅｓｉｇｎ ａｎｄ Ａｐｐｌｉｃａｔｉｏｎ ｏｆ Ｐｒｏｄｒｕｇｓ”，ｂｙ Ｈ．Ｂｕｎｄｇａａｒｄ ｐ．１１３－１９１（１９９１）；
ｃ）Ｈ．Ｂｕｎｄｇａａｒｄ，Ａｄｖａｎｃｅｄ Ｄｒｕｇ Ｄｅｌｉｖｅｒｙ Ｒｅｖｉｅｗｓ，８，１－３８（１９９２）；
ｄ）Ｈ．Ｂｕｎｄｇａａｒｄ，ｅｔ ａｌ．，Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ，７７，２８５（１９８８）；
及び
Ｎ．Ｋａｋｅｙａ，ｅｔ ａｌ．，Ｃｈｅｍ Ｐｈａｒｍ Ｂｕｌｌ，３２，６９２（１９８４）；
を参照されたい。

【００５０】
本発明の更なる側面によれば、本明細書中で先に定義したとおりの式（Ｉ）の化合物、又は医薬的に受容可能なその塩を、医薬的に受容可能な希釈剤又は担体と共に含んでなる医薬組成物が提供される。

【００５１】
本発明の組成物は、経口使用（例えば錠剤、ロゼンジ、硬質又は軟質カプセル、水性又は油性懸濁液、乳液、分散性粉末又は顆粒、シロップ或いはエリキシルとして）、局所使用（例えばクリーム、軟膏、ゲル、或いは水性又は油性溶液若しくは懸濁液として）、吸入による投与（例えば微細に分割された粉末又は液体エアゾールとして）、吸入による投与（例えば微細に分割された粉末として）又は非経口投与（例えば静脈内、皮下、筋肉内又は筋肉内投与のための滅菌水性又は油性溶液として、或いは直腸投与のための座薬として）のために適した形態であることができる。

【００５２】
本発明の組成物は、当技術において公知の慣用的な医薬賦形剤を使用して慣用的な方法によって得ることができる。従って、経口使用を意図する組成物は、例えば一つ又はそれより多い着色剤、甘味剤、芳香剤及び／又は保存剤を含有することができる。

【００５３】
式（Ｉ）の化合物は、通常、動物の身体表面積当り５－５０００ｍｇ／ｍ^2、即ち概略０．１－１００ｍｇ／ｋｇの範囲内の単位投与量で温血動物に投与され、そしてこれは、通常治療的に有効な量を与えるものである。錠剤又はカプセルのような単位剤形は、通常例えば１－２５０ｍｇの活性成分を含有するものである。好ましくは、１－５０ｍｇ／ｋｇの範囲の日量、例えば４－７ｍｇ／ｋｇが一日二回使用される。然しながら、日量は、治療される宿主、投与の特定の経路、及び治療される病気の重篤度によって、必然的に変化するものである。従って、いずれかの特定の患者を治療する医師が、最適投与量を決定することができる。

【００５４】
例えば、経口投与のために適した本発明の医薬組成物は、１－２００ｍｇ／ｍｌの式（Ｉ）の化合物、又は医薬的に受容可能なその塩（（Ｓ）－４－アミノ－Ｎ－（１－（４－

クロロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボキシアミドのような）を、０．５％のヒドロキシプロピルメチルセルロース（ＨＰＭＣ）中に含んでなることができる。

【００５５】

本明細書の文脈において、用語“治療”は、他に反対の特定の指示がない限り、更に“予防”を含む。用語“治療的な”及び“治療的に”は、それに従って解釈されるべきである。

【００５６】

本明細書中で使用される場合、用語“治療”は、その症状の一つ、いくつか又は全てを完全に又は部分的に軽減するために疾病に対処する、或いは根底にある病態を矯正又は補償するその通常の日常的な意味を有することを意図している。

【００５７】

本明細書中で使用される場合、用語“予防”は、その通常の日常的な意味を有することを意図し、そして疾病の発生を防止するための一次予防、及びそれによって疾病が既に発症し、そして患者が、疾病の増悪又は悪化、或いは疾病に伴う新しい症状の発症に対して一時的又は永久的に保護される二次予防を含む。

【００５８】

そのＰＫＢ阻害活性の結果として、本発明の式（Ｉ）の化合物は、ＰＫＢ活性によって単独で又は部分的に仲介される疾病或いは医学的症状、例えば癌の治療において有用であることが期待される。本発明の式（Ｉ）の化合物を使用する治療に対して感受性であることができる癌の形態は、制約されるものではないが、卵巣癌、子宮頚部癌、結腸直腸癌、乳癌、膵臓癌、神経膠腫、神経膠芽腫、黒色腫、前立腺癌、白血病、リンパ腫、非ホジキンリンパ腫、胃癌、肺癌、肝細胞癌、胃癌、消化管間質腫瘍（ＧＩＳＴ）、神経膠腫、甲状腺癌、胆管癌、子宮内膜癌、直腸癌、未分化大細胞リンパ腫、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）、多発性骨髄腫、黒色腫及び中皮腫を含む。乳癌、そして更に具体的には管腔乳癌は、本発明の化合物を使用する治療に対して特に感受性であることができる。

【００５９】

本明細書中で記述された癌の治療の方法において、式（Ｉ）の化合物は、哺乳動物に、更に特定的にはヒトに投与されるものであることが予想される。同様に、本明細書中で記述した癌の治療のための式（Ｉ）の化合物の使用において、式（Ｉ）の化合物は、哺乳動物に、更に特定的にはヒトに投与されるものであることが予想される。

【００６０】

従って、本発明のもう一つの側面によれば、医薬として使用するための、本明細書中で先に定義したとおりの式（Ｉ）の化合物、又は医薬的に受容可能なその塩が提供される。

本発明の更なる側面によれば、ＰＫＢにより仲介される疾病の治療において使用するための、本明細書中で先に定義したとおりの式（Ｉ）の化合物、又は医薬的に受容可能なその塩が提供される。本発明の一つの態様において、前記のＰＫＢにより仲介される疾病は、癌である。本発明の更なる態様において、前記の癌は、卵巣癌、子宮頚部癌、結腸直腸癌、乳癌、膵臓癌、神経膠腫、神経膠芽腫、黒色腫、前立腺癌、白血病、リンパ腫、非ホジキンリンパ腫、胃癌、肺癌、肝細胞癌、胃癌、消化管間質腫瘍（ＧＩＳＴ）、神経膠腫、甲状腺癌、胆管癌、子宮内膜癌、直腸癌、未分化大細胞リンパ腫、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）、多発性骨髄腫、黒色腫及び中皮腫から選択される。本発明の一つの態様において、前記の癌は、乳癌、非ホジキンリンパ腫、膵臓癌、肝細胞癌、胃癌、前立腺癌及び肺癌から選択される。一つの特別な態様において、前記の癌は、乳癌、更に具体的には管腔乳癌である。

【００６１】

本発明の更なる側面によれば、ＰＫＢにより仲介される疾病の治療のための医薬の調製のための、本明細書中で先に定義したとおりの式（Ｉ）の化合物、又は医薬的に受容可能なその塩の使用が提供される。本発明の一つの態様において、前記のＰＫＢにより仲介される疾病は、癌である。本発明の更なる態様において、前記の癌は、卵巣癌、子宮頚部癌

、結腸直腸癌、乳癌、膵臓癌、神経膠腫、神経膠芽腫、黒色腫、前立腺癌、白血病、リンパ腫、非ホジキンリンパ腫、胃癌、肺癌、肝細胞癌、胃癌、消化管間質腫瘍（ＧＩＳＴ）、神経膠腫、甲状腺癌、胆管癌、子宮内膜癌、直腸癌、未分化大細胞リンパ腫、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）、多発性骨髄腫、黒色腫及び中皮腫から選択される。本発明の一つの態様において、前記の癌は、乳癌、非ホジキンリンパ腫、膵臓癌、肝細胞癌、胃癌、前立腺癌及び肺癌から選択される。一つの特別な態様において、前記の癌は、乳癌、更に具体的には管腔乳癌である。

【００６２】

本発明の更なる側面によれば、癌の治療のための医薬の調製のための、本明細書中で先に定義したとおりの式（Ｉ）の化合物、又は医薬的に受容可能なその塩の使用が提供される。本発明の一つの態様において、前記の癌は、卵巣癌、子宮頚部癌、結腸直腸癌、乳癌、膵臓癌、神経膠腫、神経膠芽腫、黒色腫、前立腺癌、白血病、リンパ腫、非ホジキンリンパ腫、胃癌、肺癌、肝細胞癌、胃癌、消化管間質腫瘍（ＧＩＳＴ）、神経膠腫、甲状腺癌、胆管癌、子宮内膜癌、直腸癌、未分化大細胞リンパ腫、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）、多発性骨髄腫、黒色腫及び中皮腫から選択される。本発明の一つの態様において、前記の癌は、乳癌、非ホジキンリンパ腫、膵臓癌、肝細胞癌、胃癌、前立腺癌及び肺癌から選択される。一つの特別な態様において、前記の癌は、乳癌、更に具体的には管腔乳癌である。

【００６３】

本発明の更なる側面によれば、本明細書中で先に定義したとおりの式（Ｉ）の化合物、又は医薬的に受容可能なその塩を、癌の治療のために使用する方法が提供される。本発明の一つの態様において、前記の癌は、卵巣癌、子宮頚部癌、結腸直腸癌、乳癌、膵臓癌、神経膠腫、神経膠芽腫、黒色腫、前立腺癌、白血病、リンパ腫、非ホジキンリンパ腫、胃癌、肺癌、肝細胞癌、胃癌、消化管間質腫瘍（ＧＩＳＴ）、神経膠腫、甲状腺癌、胆管癌、子宮内膜癌、直腸癌、未分化大細胞リンパ腫、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）、多発性骨髄腫、黒色腫及び中皮腫から選択される。本発明の一つの態様において、前記の癌は、乳癌、非ホジキンリンパ腫、膵臓癌、肝細胞癌、胃癌、前立腺癌及び肺癌から選択される。一つの特別な態様において、前記の癌は、乳癌、更に具体的には管腔乳癌である。

【００６４】

本発明の更なる側面によれば、治療的に有効な量の本明細書中で先に定義したとおりの式（Ｉ）の化合物、又は医薬的に受容可能なその塩を、それを必要とするヒトに投与する段階を含んでなる、ＰＫＢの阻害が有益である疾病に罹ったヒトを治療する方法が提供される。本発明の一つの態様において、ＰＫＢの阻害が有益である疾病は、癌である。本発明の更なる態様において、前記の癌は、卵巣癌、子宮頚部癌、結腸直腸癌、乳癌、膵臓癌、神経膠腫、神経膠芽腫、黒色腫、前立腺癌、白血病、リンパ腫、非ホジキンリンパ腫、胃癌、肺癌、肝細胞癌、胃癌、消化管間質腫瘍（ＧＩＳＴ）、神経膠腫、甲状腺癌、胆管癌、子宮内膜癌、直腸癌、未分化大細胞リンパ腫、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）、多発性骨髄腫、黒色腫及び中皮腫から選択される。本発明の一つの態様において、前記の癌は、乳癌、非ホジキンリンパ腫、膵臓癌、肝細胞癌、胃癌、前立腺癌及び肺癌から選択される。一つの特別な態様において、前記の癌は、乳癌、更に具体的には管腔乳癌である。

【００６５】

本明細書中で先に定義した癌の治療は、単独の療法として適用することができるか、或いは本発明の化合物に加えて、慣用的な外科手術又は放射線療法若しくは化学療法を含むことができる。このような化学療法は、一つ又はそれより多い以下の分類の抗腫瘍剤：－

（ｉ）アルキル化剤（例えばシス－プラチン、オキサリプラチン、カルボプラチン、シクロホスファミド、ナイトロジェンマスタード、メルファラン、クロラムブシル、ブスルファン、テモゾロミド（ｔｅｍｏｚｏｌａｍｉｄｅ）及びニトロソ尿素）；代謝拮抗剤（例えばゲムシタビン並びに５－フルオロウラシル及びテガフールのようなフルオロピリミジン、ラルチトレキセド、メトトレキセートのような葉酸代謝拮抗剤、シトシンアラビノシド並びにヒドロキシ尿素）；抗腫瘍性抗生物質（例えばアドリアマイシン、ブレオマイ

シン、ドキソルビシン、ダウノマイシン、エピルビシン、イダルビシン、マイトマイシンＣ、ダクチノマイシン及びミトラマイシンのようなアントラサイクリン）；有糸分裂阻害剤（例えばビンクリスチン、ビンブラスチン、ビンデシン及びビノレルビンのようなビンカアルカロイド並びにタキソール及びタキソテールのようなタキソイド並びにポロキナーゼ阻害剤）；及びトポイソメラーゼ阻害剤（例えばエトポシド及びテニポシドのようなエピポドフィロトキシン、アムサクリン、トポテカン並びにカンプトテシン）；のような、腫瘍内科学において使用されているような他の抗増殖性／抗悪性腫瘍性薬物及びこれらの組合せ；

（ｉｉ）抗エストロゲン剤（例えばタモキシフェン、フルベストラント、トレミフェン、ラロキシフェン、ドロロキシフェン及びイドキシフェン（ｉｏｄｏｘｙｆｅｎｅ））、抗アンドロゲン剤（例えばビカルタミド、フルタミド、ニルタミド及び酢酸シプロテロン）、ＬＨＲＨアンタゴニスト又はＬＨＲＨアゴニスト（例えばゴセレリン、リュープロレリン及びブセレリン）、プロゲストーゲン（例えば酢酸メゲストロール）、アロマターゼ阻害剤（例えばアナストロゾール、レトロゾール、ボロゾール（ｖｏｒａｚｏｌｅ）及びエキセメスタン）並びにフィナステリドのような５α－レダクターゼの阻害剤のような、細胞分裂阻害剤；

（ｉｉｉ）抗浸潤剤（例えば４－（６－クロロ－２，３－メチレンジオキシアニリノ）－７－［２－（４－メチルピペラジン－１－イル）エトキシ］－５－テトラヒドロピラン－４－イルオキシキナゾリン（ＡＺＤ０５３０；国際特許出願ＷＯ０１／９４３４１）及びＮ－（２－クロロ－６－メチルフェニル）－２－｛６－［４－（２－ヒドロキシエチル）ピペラジン－１－イル］－２－メチルピリミジン－４－イルアミノ｝チアゾール－５－カルボキシアミド（ダサチニブ、ＢＭＳ－３５４８２５；Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．，２００４，４７，６６５８－６６６１）のようなｃ－Ｓｒｃキナーゼファミリーの阻害剤、及びマリマスタットのようなメタロプロテイナーゼ阻害剤、ウロキナーゼ型プラスミノーゲン活性化因子受容体機能の阻害剤又はヘパラナーゼの抗体）；

（ｉｖ）増殖因子機能の阻害剤：例えばこのような阻害剤は、増殖因子抗体及び増殖因子受容体抗体（例えば抗ｅｒｂＢ２抗体トラスツズマブ［ハーセプチン^{TM}］、抗ＥＧＦＲ抗体パニツムマブ、抗ｅｒｂＢ１抗体セツキシマブ［エルビタックス、Ｃ２２５］及びＳｔｅｒｎ ｅｔ ａｌ．Ｃｒｉｔｉｃａｌ ｒｅｖｉｅｗｓ ｉｎ ｏｎｃｏｌｏｇｙ／ｈａｅｍａｔｏｌｏｇｙ，２００５，Ｖｏｌ．５４，ｐｐ１１－２９によって開示されたいずれもの増殖因子又は増殖因子受容体抗体）；このような阻害剤は、更にチロシンキナーゼ阻害剤、例えば上皮増殖因子ファミリーの阻害剤（例えばＮ－（３－クロロ－４－フルオロフェニル）－７－メトキシ－６－（３－モルホリノプロポキシ）キナゾリン－４－アミン（ゲフィチニブ、ＺＤ１８３９）、Ｎ－（３－エチニルフェニル）－６，７－ビス（２－メトキシエトキシ）キナゾリン－４－アミン（エルロチニブ、ＯＳＩ－７７４）及び６－アクリルアミド－Ｎ－（３－クロロ－４－フルオロフェニル）－７－（３－モルホリノプロポキシ）－キナゾリン－４－アミン（ＣＩ１０３３）のようなＥＧＦＲファミリーのチロシンキナーゼ阻害剤）、ラパチニブのようなｅｒｂＢ２チロシンキナーゼ阻害剤、肝細胞増殖因子ファミリーの阻害剤、イマチニブのような血小板由来増殖因子ファミリーの阻害剤、セリン／トレオニンキナーゼの阻害剤（例えばファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤のようなＲａｓ／Ｒａｆシグナル伝達阻害剤、例えばソラフェニブ（ＢＡＹ４３－９００６））、ＭＥＫ及び／又はＡＫＴキナーゼによる細胞のシグナル伝達の阻害剤、肝細胞増殖因子ファミリーの阻害剤、ｃ－ｋｉｔ阻害剤、ａｂｌキナーゼ阻害剤、ＩＧＦ受容体（インスリン様増殖因子）キナーゼ阻害剤；オーロラキナーゼ阻害剤（例えばＡＺＤ１１５２、ＰＨ７３９３５８、ＶＸ－６８０、ＭＬＮ８０５４、Ｒ７６３、ＭＰ２３５、ＭＰ５２９、ＶＸ－５２８及びＡＸ３９４５９）並びにＣＤＫ２及び／又はＣＤＫ４阻害剤のようなサイクリン依存性キナーゼ阻害剤を含む；

（ｖ）血管内皮増殖因子の影響を阻害するもの［例えば抗血管内皮増殖因子抗体ベバシズマブ（アバスチン^{TM}）、及び４－（４－ブロモ－２－フルオロアニリノ）－６－メトキシ－７－（１－メチルピペリジン－４－イルメトキシ）キナゾリン（ＺＤ６４７４；Ｗ

Ｏ０１／３２６５１内の実施例２）、４－（４－フルオロ－２－メチルインドール－５－イルオキシ）－６－メトキシ－７－（３－ピロリジン－１－イルプロポキシ）キナゾリン（ＡＺＤ２１７１；ＷＯ００／４７２１２内の実施例２４０）、バタラニブ（ＰＴＫ７８７；ＷＯ９８／３５９８５）及びＳＵ１１２４８（スニチニブ；ＷＯ０１／６０８１４）のようなＶＥＧＦ受容体型チロシンキナーゼ阻害剤、国際特許出願ＷＯ９７／２２５９６、ＷＯ９７／３００３５、ＷＯ９７／３２８５６及びＷＯ９８／１３３５４中に開示されているもののような化合物、並びに他の機構によって作用する化合物（例えばリノマイド、インテグリンαｖβ３機能の阻害剤及びアンジオスタチン）］のような、抗血管新生剤；

（ｖｉ）コンブレタスタチンＡ４並びに国際特許出願ＷＯ９９／０２１６６、ＷＯ００／４０５２９、ＷＯ００／４１６６９、ＷＯ０１／９２２２４、ＷＯ０２／０４４３４及びＷＯ０２／０８２１３中で開示されている化合物のような、血管傷害剤；

（ｖｉｉ）アンチセンス療法、例えば抗ｒａｓアンチセンスＩＳＩＳ　２５０３のような上記に収載した標的を指向するもの；

（ｖｉｉｉ）例えば、異常ｐ５３或いは異常ＢＲＣＡ１又はＢＲＣＡ２のような異常遺伝子を置換える方法、シトシンデアミナーゼ、チミジンキナーゼ又は細菌性ニトロレダクターゼ酵素使用するもののようなＧＤＥＰＴ（遺伝子指向性酵素プロドラッグ療法）法、及び多剤耐性遺伝子療法のような化学療法又は放射線量法に対する患者の許容性を増加するための方法を含む、遺伝子療法的方法；並びに

（ｉｘ）例えば、インターロイキン２、インターロイキン４又は顆粒球マクロファージコロニー刺激因子のようなサイトカインによる形質移入のような患者の腫瘍細胞の免疫原性を増加するためのｅｘ－ｖｉｖｏ及びｉｎ－ｖｉｖｏの方法、Ｔ細胞アネルギーを減少するための方法、サイトカインで形質移入された樹状細胞のような形質移入された免疫細胞を使用する方法、サイトカインで形質移入された腫瘍細胞系を使用する方法、及び抗イディオタイプ抗体を使用する方法を含む、免疫療法的方法；

を含むことができる。

【００６６】

本発明の化合物、又はその塩は、このような化合物又は構造的に関連する化合物の調製のために適用可能であることが知られているいずれもの方法によって調製することができる。官能基は、慣用的な方法を使用して保護及び脱保護することができる。アミノ及びカルボン酸保護基のような保護基、（並びに形成の手段及び最終的脱保護）の例については、Ｔ．Ｗ．Ｇｒｅｅｎｅ　ａｎｄ　Ｐ．Ｇ．Ｍ．Ｗｕｔｓ，“Ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ　Ｇｒｏｕｐｓ　ｉｎ　Ｏｒｇａｎｉｃ　Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ”，Ｓｅｃｏｎｄ　Ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｊｏｈｎ　Ｗｉｌｅｙ　＆　Ｓｏｎｓ，１９９１）を参照されたい。

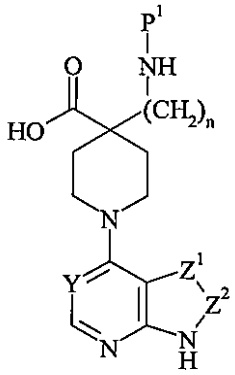
【００６７】

式（Ｉ）の化合物の合成のためのある種の方法が、本発明の更なる特徴として提供される。従って、本発明の更なる側面によれば、以下の方法（ａ）、（ｂ）、（ｃ）又は（ｄ）（ここにおいて、可変基は、他に定義されない限り、式（Ｉ）の化合物のために本明細書中で先に定義したとおりである）：

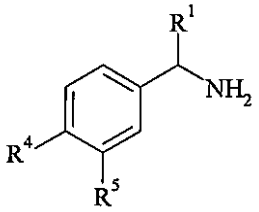
（ａ）　以下の式（ＩＩ）の酸の、以下の式（ＩＩＩ）のアミンとの反応：

【００６８】

【化８】



(II)



(III)

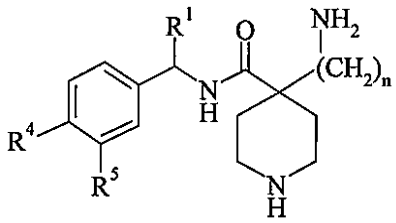
【００６９】

{Ｐ[1]が適した保護基、例えばｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルを表す}；

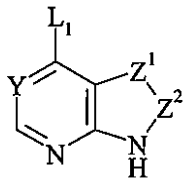
（ｂ） 以下の式（ＩＶ）のカルボキシアミドの、Ｌ[1]が適した脱離基、例えば塩素を表す以下の式（Ｖ）：

【００７０】

【化９】



(IV)



(V)

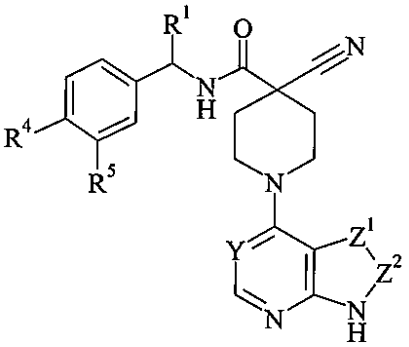
【００７１】

の二環式複素環との反応；

（ｃ） ｎが１である場合、以下の式（ＶＩ）：

【００７２】

【化１０】



(VI)

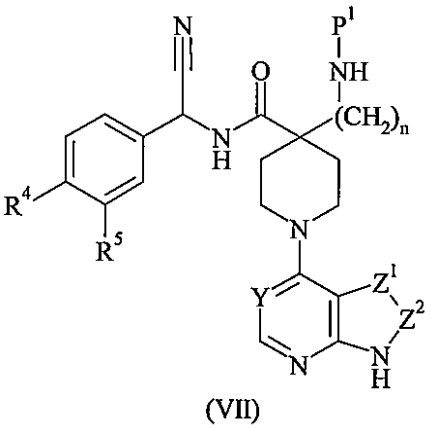
【００７３】

の化合物の水素化；又は

（ｄ） Ｒ[1]がアミノメチルを表す場合、Ｐ[1]が適した保護基、例えばｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルを表す以下の式（ＶＩＩ）：

【００７４】

【化１１】



(VII)

【００７５】
の化合物の水素化；
及びその後の必要な場合：
（ｉ）式（Ｉ）の化合物を、もう一つの式（Ｉ）の化合物に転換し；
（ｉｉ）いずれもの保護基を除去し；及び／又は
（ｉｉｉ）医薬的に受容可能なその塩を形成すること；
を含んでなる式（Ｉ）の化合物又は医薬的に受容可能なその塩の調製のための方法が提供される。

【００７６】
式（Ｉ）の化合物の式（Ｉ）のもう一つの化合物への転換の例は、当業者にとって公知であり、そして加水分解、水素化、水素化分解、酸化若しくは還元、及び／又はアミド或いは金属で触媒されたカップリング、或いは求核置換反応のような標準的反応による更なる官能化のような官能基の内部転換を含む。

【００７７】
上記の方法（ａ）、（ｂ）、（ｃ）及び（ｄ）のための具体的な反応条件は、以下のとおりである：
方法（ａ）－　式（ＩＩ）の酸及び式（ＩＩＩ）のアミンを、適したカップリング剤、例えばヘキサフルオロリン酸Ｏ－（７－アザベンゾトリアゾール－１－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルウロニウム（ＨＡＴＵ）、及び適した塩基、例えばＮ，Ｎ’－ジイソプロピルエチルアミン（ＤＩＰＥＡ）の存在中で、適した溶媒、例えばジメチルアセトアミド（ＤＭＡ）中で、そして適した温度、例えば５０ないし７０℃、更に適当には約６０℃で一緒に反応させることができる。

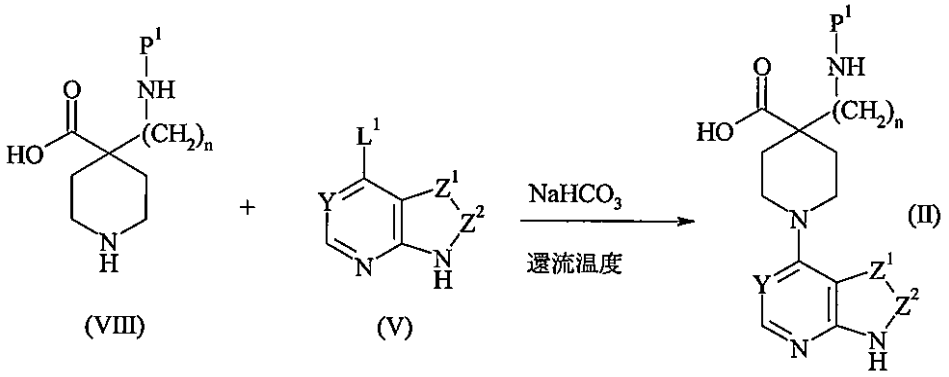
【００７８】
方法（ｂ）－　式（ＩＶ）のカルボキシアミド及び式（Ｖ）の複素環は、適した塩基、例えばＮ，Ｎ’－ジイソプロピルエチルアミン（ＤＩＰＥＡ）の存在中で、適した溶媒、例えばブタン－１－オール中で、そして適した温度、例えば５０ないし７０℃、更に適当には約６０℃で一緒に反応させることができる。

【００７９】
方法（ｃ）及び（ｄ）－　適した溶媒、例えばエタノール中に溶解された式（ＶＩ）又は（ＶＩＩ）の化合物は、適した触媒、例えばラネー^{TM}ニッケル、及び適した塩基、例えば水酸化アンモニウムの存在中で水素の雰囲気下で水素化することができる。

【００８０】
式（ＩＩ）の化合物は、以下のスキーム１：

【００８１】

【化１２】



スキーム 1

【００８２】

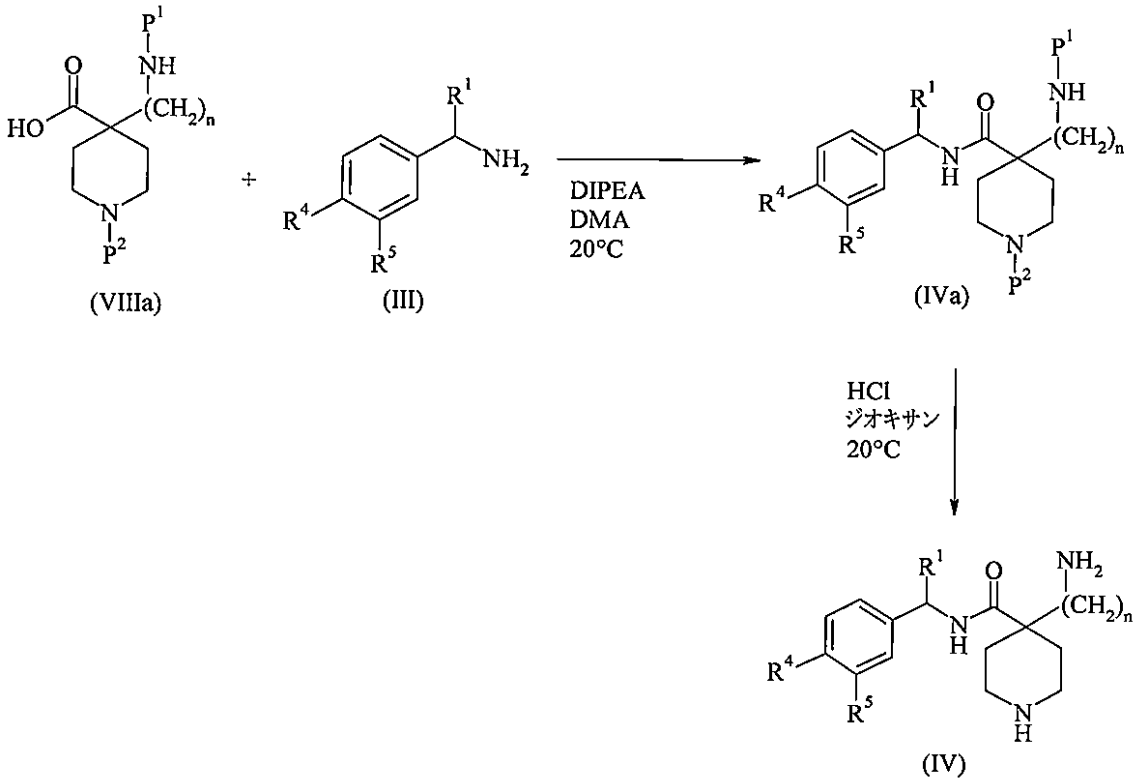
によって調製することができ、ここにおいて、Ｐ[1]は、適した保護基、例えばｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルであり、Ｌ[1]は、適した脱離基、例えば塩素であり、そして全ての他の可変基は、本明細書中で先に定義したとおりである。

【００８３】

式（ＩＶ）の化合物は、以下のスキーム２：

【００８４】

【化１３】



スキーム 2

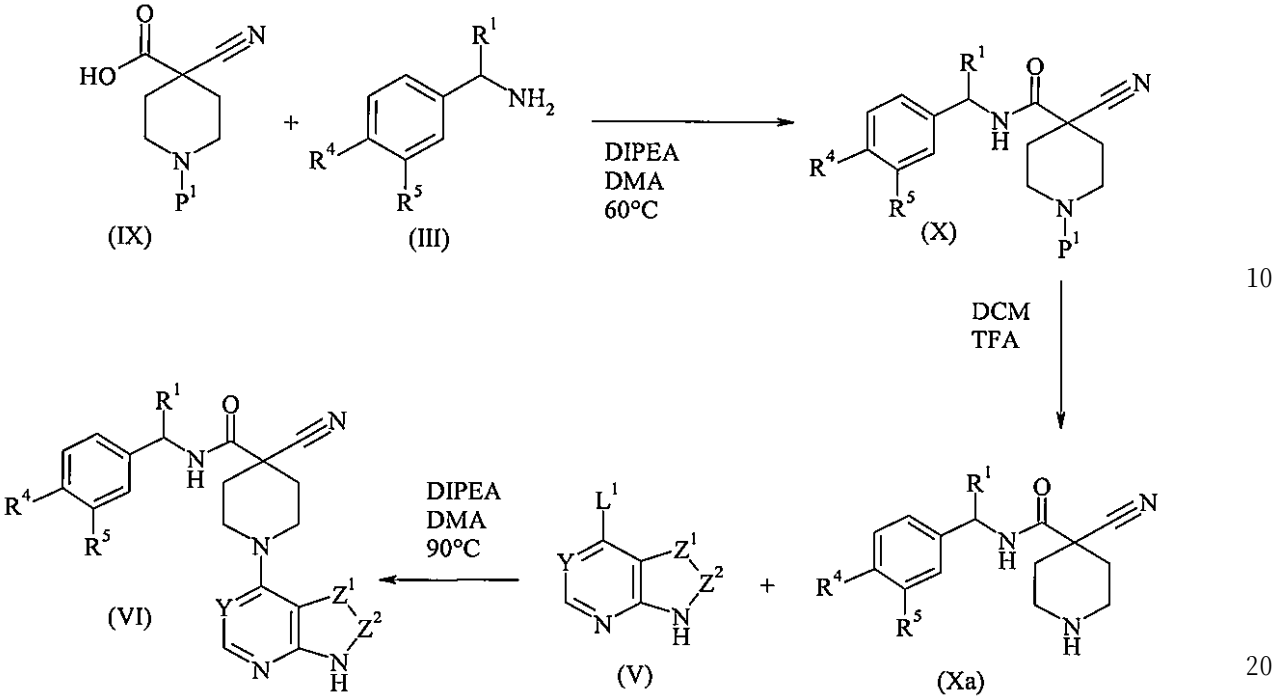
【００８５】

によって調製することができ、ここにおいて、Ｐ[1]及びＰ[2]は、適した保護基、例えばｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルであり、そして全ての他の可変基は、本明細書中で先に定義したとおりである。

【００８６】

式（ＶＩ）の化合物は、以下のスキーム３：

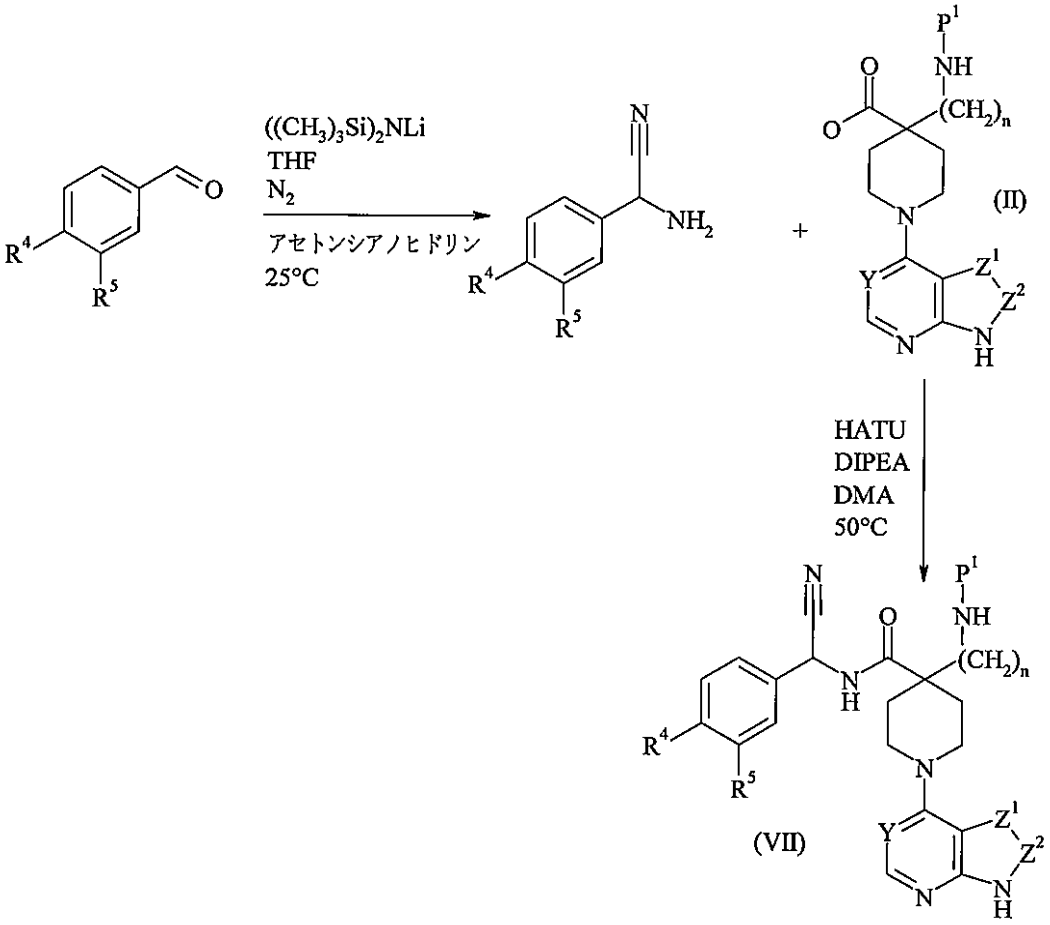
【００８７】
【化１４】



スキーム ３

【００８８】
によって調製することができ、ここにおいて、Ｐ[1]は、適した保護基、例えばｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルであり、そして全ての他の可変基は、本明細書中で先に定義したとおりである。
【００８９】
式（ＶＩＩ）の化合物は、以下のスキーム４：
【００９０】

【化１５】



スキーム 4

【００９１】

によって調製することができ、ここにおいて、Ｐ[1]は、適した保護基、例えばｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルを表し、そして全ての他の可変基は、本明細書中で先に定義したとおりである。

【００９２】

式（ＩＩＩ）、（Ｖ）、（ＶＩＩＩ）及び（ＸＩ）の化合物は、商業的に入手可能であるか、文献中で既知であるか、当技術において既知の標準的方法によって調製されるか、又は本明細書中に記載される方法によって調製することができる。

【実施例】

【００９３】

以下の実施例は、例証的な目的のためであり、そして本出願の範囲を制約する意図はない。それぞれの例示された化合物は、本発明の特別な、そして独立の側面を表す。全ての出発物質は、商業的に入手可能な化合物あるか、又はこれらは、文献中で既知であるか、或いはこれらは、当技術において既知の標準的方法によって調製される。

【００９４】

一般的に、以下の実施例に関して：

（ｉ）　温度は、摂氏の度（℃）で与えられる；操作は、室温又は周囲温度、即ち、１８ないし２５℃の範囲の温度で行った；

（ｉｉ）　有機溶液は、無水の硫酸マグネシウム又は無水の硫酸ナトリウムで乾燥した；溶媒の蒸発は、６０℃までの浴温で、減圧下（６００ないし４０００パスカル；４．５ないし３０ｍｍＨｇ）で回転蒸発器を使用して行った；

（ｉｉｉ）　クロマトグラフィーは、シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーを意味する；薄層クロマトグラフィー（ＴＬＣ）は、シリカゲルのプレートで行った；

（ｉｖ） 一般的に、反応の進行はＴＬＣ及び／又は分析用ＬＣ－ＭＳによって追跡され、そして反応時間は、与えられた場合、例証のみのために与えられている。

【００９５】

（ｖ） 最終生成物は、満足すべきプロトン核磁気共鳴（ＮＭＲ）スペクトル及び／又は質量スペクトルデータを有していた；

（ｖｉ） 収率は、例証のみのために与えられ、そして必ずしも熱心な工程開発によって得ることができるものではない；更なる物質が必要な場合、調製を繰り返した；

（ｖｉｉ） 与えられた場合、ＮＭＲデータは、他に示さない限り、溶媒としてペルジューテリオジメチルスルホキシド（ＤＭＳＯ－d_6）を使用して、５００ＭＨｚにおいて決定された内部標準としてのテトラメチルシラン（ＴＭＳ）に対するパーツパーミリオン（ｐｐｍ）で与えられる主要な診断プロトンに対するデルタ値の形態である；次の略語が使用されている：ｓ、単一線；ｄ、二重線；ｔ、三重線；ｑ、四重線；ｍ、多重線；ｂｒ、幅広単一線；

（ｖｉｉｉ） 化学記号は、その通常の意味を有する；ＳＩ単位及び記号を使用する；

（ｉｘ） 質量スペクトル（ＭＳ）及びＬＣ－ＭＳデータは、ＨＰＬＣ要素が、一般的に、Ａｇｉｌｅｎｔ １１００、Ｗａｔｅｒｓ Ａｌｌｉａｎｃｅ ＨＴ（２７９０＆２７９５）装置又はＨＰ １１００ポンプ及びＣＴＣオートサンプラーを備えたダイオードアレイのいずれかを含んでなるＬＣ－ＭＳ装置で発生させ、そしてＰｈｅｎｏｍｅｎｅｘ Ｇｅｍｉｎｉ Ｃ１８の５μｍ、５０×２ｍｍカラム（又は類似物）で、酸性溶出剤（例えば、５％の、５０：５０の水：アセトニトリル（容積／容積）混合物中の１％ギ酸を伴う０－９５％水／アセトニトリル間の勾配を使用して）、又は塩基性溶出剤（例えば、５％の、アセトニトリル中の０．１％の８８８アンモニア混合物を伴う０－９５％水／アセトニトリル間の勾配を使用して）のいずれかで溶出して行った；そしてＭＳ要素は、一般的に適当な質量範囲を走査するＷａｔｅｒｓ ＺＱ質量分光計を含んでなっていた。エレクトロスプレー（ＥＳＩ）の正及び負の基底ピーク強度のクロマトグラム、及び２２０－３００ｎｍからのＵＶ全吸収のクロマトグラムを発生させ、そしてｍ／ｚの値が与えられている；一般的に、母体質量を示すイオンのみが記録され、そして他に記述しない限り、引用された値は、正イオンモードに対して（Ｍ＋Ｈ）＋であり、そして負イオンモードに対して（Ｍ－Ｈ）－である；

（ｘ） 他に記述しない限り、不斉的に置換された炭素及び／又は硫黄原子を含有する化合物は、分割されていない；

（ｘｉ） いずれものマイクロ波反応は、Ｂｉｏｔａｇｅ Ｏｐｔｉｍｉｚｅｒ ＥＸＰ、又はＣＥＭ Ｅｘｐｌｏｒｅｒマイクロ波のいずれかで行った；

（ｘｉｉ） 分離用高性能液体クロマトグラフィー（ＨＰＬＣ）は、以下の条件を使用してＧｉｌｓｏｎ装置で行った：

カラム：Ｃ１８逆相シリカ、例えばＷａｔｅｒｓ‘Ｘｂｒｉｄｇｅ’、５μｍシリカ、１９×１００ｍｍ、又は３０×１００ｍｍ、溶出剤として減少する極性の溶媒混合物を使用（溶媒Ａと溶媒Ｂの減少する比）

溶媒Ａ：１％の水酸化アンモニウムを伴う水

溶媒Ｂ：アセトニトリル

流量：２８ｍｌ／分又は６１ｍｌ／分

勾配：それぞれの化合物に合致するように調製－一般的に７－１０分の長さ

波長：２５４ｎｍ。

【００９６】

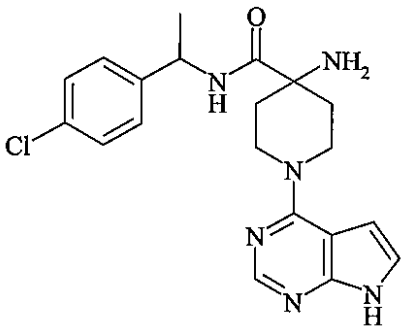
略語

Ｂｏｃ	ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル
ＣＡＳ™	ケミカルアブストラクトサービス
ＤＣＭ	ジクロロメタン
ＤＩＰＥＡ	Ｎ，Ｎ’－ジイソプロピルエチルアミン
ＤＥＡ	ジエチルアミン

ＤＭＡ　　ジメチルアセトアミド
ＤＭＦ　　ジメチルホルムアミド
ＨＡＴＵ　ヘキサフルオロリン酸Ｏ－（７－アザベンゾトリアゾール－１－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルウロニウム
ＬＣＭＳ　液体クロマトグラフィー質量分析
ＬＤＡ　　リチウムジイソプロピルアミド
ＭＰＬＣ　中圧液体クロマトグラフィー
ＮＭＰ　　Ｎ－メチルピロリジノン
ＯＢＤ　　最適充填ベッド密度
ＰＴＥＦ　ポリテトラフルオロエチレン
ＳＣＸ　　強カチオン交換
ＳＦＣ　　超臨界流動クロマトグラフィー
ＴＢＭＥ　ｔ－ブチルメチルエーテル
ＴＥＡ　　トリエチルアミン
ＴＦＡ　　トリフルオロ酢酸
ＴＨＦ　　テトラヒドロフラン

実施例１：４－アミノ－Ｎ－（１－（４－クロロフェニル）エチル）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボキシアミド

【００９７】
【化１６】



【００９８】
４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボン酸（中間体１）（３６２ｍｇ）、１－（４－クロロフェニル）エタンアミン（１７２ｍｇ）、Ｎ－（３－ジメチルアミノプロピル）－３－エチルカルボジイミド（２３１ｍｇ）及び１－ヒドロキシベンゾトリアゾール（１６３ｍｇ）を、窒素下のＤＭＦ（２ｍＬ）中で１６時間一緒に攪拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）及び食塩水（４×２０ｍＬ）間に分配した。有機物を混合し、ＭｇＳＯ４で乾燥し、そして真空中で蒸発した。得られた白色の固体を１，４－ジオキサン（５ｍＬ）中に溶解し、そして１，４－ジオキサン中のＨＣｌの４Ｍの溶液（５ｍＬ）を加えた。得られた混合物を１６時間撹拌し、次いでジエチルエーテル（５０ｍＬ）で希釈した。粗製の生成物をＨＣｌ塩として濾過によって単離し、これをＳＣＸカラムを使用するイオン交換クロマトグラフィーによって精製した。所望の生成物を７Ｍのアンモニア／ＭｅＯＨを使用してカラムから溶出し、そして純粋な画分を乾燥状態まで蒸発した。この物質を分離用ＬＣＭＳによって、溶出剤として水（１％のNH_3を含有）及びＭｅＣＮの減少する極性の混合物を使用して精製した。所望の化合物を含有する画分を乾燥状態まで蒸発して、４－アミノ－Ｎ－（１－（４－クロロフェニル）エチル）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボキシアミドを、白色の固体（１６８ｍｇ、４２％）として得た。
１Ｈ　ＮＭＲ（ｄ６－ｄｍｓｏ，４００ＭＨｚ）１．３３－１．４９（ｍ，５Ｈ），１．８４－２．０４（ｍ，２Ｈ），２．１２－２．２２（ｂｒｓ，２Ｈ），３．５４（ｔ，２Ｈ），４．３９（ｔ，２Ｈ），４．８１－４．９２（ｍ，１Ｈ），６．５５－６．５９（

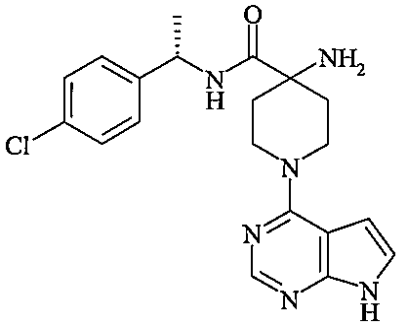
m，１Ｈ），７．１３－７．１８（m，１Ｈ），７．３１－７．３９（m，４Ｈ），８．１２（ｓ，１Ｈ），８．３０（ｄ，１Ｈ），１１．６２（ｓ，１Ｈ）．
ＭＳ　m／ｅ　ＭＨ＋　３９９。

【００９９】

実施例２：（Ｓ）－４－アミノ－Ｎ－（１－（４－クロロフェニル）エチル）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボキシアミド

【０１００】

【化１７】



【０１０１】

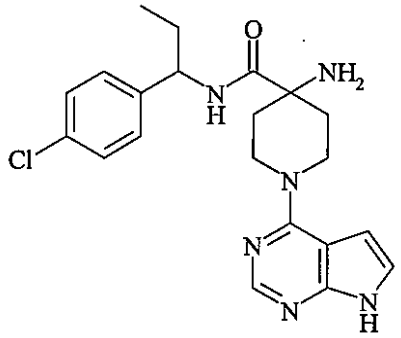
ヘキサフルオロリン酸Ｏ－（７－アザベンゾトリアゾール－１－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルウロニウム（０．４１８ｇ）を、ＤＭＡ（１０ｍＬ）中の４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボン酸（中間体１）（０．３６１ｇ）、（Ｓ）－１－（４－クロロフェニル）エタンアミン（０．１４０ｍＬ）及びＤＩＰＥＡ（０．５２４ｍＬ）に、２５℃の窒素下で一度に加えた。得られた溶液を６０℃で４時間攪拌した。粗製の生成物をＳＣＸカラムを使用するイオン交換クロマトグラフィーによって精製した。所望の生成物を７ＭのＮＨ$_3$／ＭｅＯＨを使用してカラムから溶出し、そして純粋な画分を乾燥状態まで蒸発した。次いでこの粗製の物質をＤＣＭ中のＴＦＡの２０％溶液（１０ｍＬ）で処理し、そして室温で攪拌した。粗製の生成物をＳＣＸカラムを使用するイオン交換クロマトグラフィーによって精製した。所望の生成物を７Ｍのアンモニア／ＭｅＯＨを使用してカラムから溶出し、そして純粋な画分を乾燥状態まで蒸発した。この物質を分離用ＬＣＭＳによって、溶出剤として水（１％のＮＨ$_3$を含有）及びＭｅＣＮの減少する極性の混合物を使用して精製した。所望の化合物を含有する画分を乾燥状態まで蒸発して、（Ｓ）－４－アミノ－Ｎ－（１－（４－クロロフェニル）エチル）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボキシアミドを、白色の固体（０．２８１ｇ、７０．４％）として得た。
１Ｈ　ＮＭＲ（４００．１３ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　１．３７（３Ｈ，ｄ），１．４２－１．４５（２Ｈ，ｍ），１．８８－２．０１（２Ｈ，ｍ），２．２７（２Ｈ，ｓ），３．４９－３．５９（２Ｈ，ｍ），４．３４－４．４４（２Ｈ，ｍ），４．８３－４．９０（１Ｈ，ｍ），６．５７－６．５８（１Ｈ，ｍ），７．１４－７．１６（１Ｈ，ｍ），７．３２－７．３８（４Ｈ，ｍ），８．１２（１Ｈ，ｓ），８．３０（１Ｈ，ｄ），１１．６２（１Ｈ，ｓ）．
ＭＳ　m／ｅ　ＭＨ$^+$　３９９。

【０１０２】

実施例３：４－アミノ－Ｎ－（１－（４－クロロフェニル）プロピル）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボキシアミド

【０１０３】

【化１８】



【０１０４】

ヘキサフルオロリン酸Ｏ－（７－アザベンゾトリアゾール－１－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルウロニウム（０．２０９ｇ）を、ＤＭＡ（１０ｍＬ）中の４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボン酸（中間体１）（０．１８１ｇ）、１－（４－クロロフェニル）プロパン－１－アミン（０．０８５ｇ）及びＤＩＰＥＡ（０．２６２ｍＬ）に２５℃の窒素下で一度に加えた。得られた溶液を６０℃で４時間攪拌した。粗製の生成物をＳＣＸカラムを使用するイオン交換クロマトグラフィーによって精製した。所望の生成物を７Ｎのアンモニア／ＭｅＯＨを使用してカラムから溶出し、そして純粋な画分を乾燥状態まで蒸発した。次いでこの粗製の物質をＤＣＭ中のＴＦＡの２０％溶液（１０ｍＬ）で処理し、そして室温で２時間攪拌した。粗製の生成物をＳＣＸカラムを使用するイオン交換クロマトグラフィーによって精製した。所望の生成物を７Ｎのアンモニア／ＭｅＯＨを使用してカラムから溶出し、そして純粋な画分を乾燥状態まで蒸発した。この物質を分離用ＬＣＭＳによって、溶出剤として水（１％のアンモニアを含有）及びＭｅＣＮの減少する極性の混合物を使用して精製した。所望の化合物を含有する画分を乾燥状態まで蒸発して、４－アミノ－Ｎ－（１－（４－クロロフェニル）プロピル）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボキシアミドを、白色の固体（０．１３８ｇ、６６．８％）として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００．１３ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　０．８７（３Ｈ，ｔ），１．４２－１．５５（２Ｈ，ｍ），１．７２－１．７９（２Ｈ，ｍ），１．９１－２．０５（２Ｈ，ｍ），２．２１（２Ｈ，ｓ），３．５４－３．６２（２Ｈ，ｍ），４．３８－４．４５（２Ｈ，ｍ），４．６５－４．７０（１Ｈ，ｍ），６．６１（１Ｈ，ｄｄ），７．１８（１Ｈ，ｄｄ），７．３２－７．３７（４Ｈ，ｍ），８．３１（１Ｈ，ｄ），８．１２（１Ｈ，ｓ）．

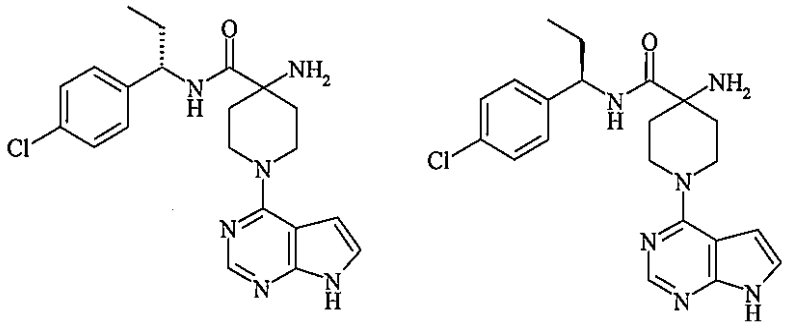
ＭＳ　ｍ／ｅ　ＭＨ$^{+}$　４１３。

【０１０５】

実施例３Ａ及び３Ｂ：（Ｓ）－４－アミノ－Ｎ－（１－（４－クロロフェニル）プロピル）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボキシアミド及び（Ｒ）－４－アミノ－Ｎ－（１－（４－クロロフェニル）プロピル）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボキシアミド

【０１０６】

【化１９】



【０１０７】

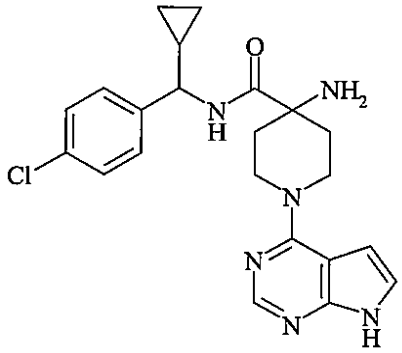
ラセミの４－アミノ－Ｎ－（１－（４－クロロフェニル）プロピル）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボキシアミド（実施例３）を、分離用キラル－ＨＰＬＣによって精製した。所望の化合物を含有する画分を乾燥状態まで蒸発して、異性体１（最初に溶出、４１ｍｇ）を白色の固体として、そして異性体２（２番目に溶出、４１ｍｇ）を白色の固体として得た。分析データは元の試料と同一であった。キラル分析用ＨＰＬＣ分析（２０μｍのＣｈｉｒａｌｐａｋ　ＡＳ（２５０ｍｍ×４．６ｍｍ）カラムを使用、９０／１０／０．１のイソヘキサン／（５０／５０のＥｔＯＨ／ＭｅＯＨ）／ＴＥＡの溶出混合物、２５℃で１ｍＬ／分、１０μｌの、ＥｔＯＨ中の１ｍｇ／ｍＬ溶液を注入）は、それぞれの鏡像異性体が互いに別々であり、そして鏡像的に純粋（ｅ．ｅ．＝１００％）であることを示した。

【０１０８】

実施例４：４－アミノ－Ｎ－（（４－クロロフェニル）（シクロプロピル）メチル）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボキシアミド

【０１０９】

【化２０】



【０１１０】

ヘキサフルオロリン酸Ｏ－（７－アザベンゾトリアゾール－１－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルウロニウム（０．２２８ｇ）を、ＤＭＡ（５ｍＬ）中の、４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボン酸（中間体１）（０．１８１ｇ）、（４－クロロフェニル）（シクロプロピル）メタンアミン（中間体３）（０．０９１ｇ）及びＤＩＰＥＡ（０．２６１ｍＬ）に２５℃で加えた。得られた溶液を５０℃で１時間攪拌した。粗製の生成物をＳＣＸカラムを使用するイオン交換クロマトグラフィーによって精製した。所望の生成物を７Ｎのアンモニア／ＭｅＯＨを使用してカラムから溶出し、そして純粋な画分を乾燥状態まで蒸発した。この粗製の物質をジクロロメタン（２５ｍＬ）中に懸濁し、そしてＴＦＡ（５ｍＬ）を加えた。反応混合物を１時間撹拌し、次いで粗製の生成物をＳＣＸカラムを使用するイオン交換クロマトグラフィーによって精製した。所望の生成物を７Ｎのアンモニア／ＭｅＯＨを使用してカラムから溶出し、そして純粋な画分を乾燥状態ま

で蒸発して、粗製の物質を白色の固体として得た。この物質を冷メタノールで摩砕して、純粋な生成物、４－アミノ－Ｎ－（（４－クロロフェニル）（シクロプロピル）メチル）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボキシアミドを、白色の固体（０．１６７ｇ、７９％）として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００．１３ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　０．２７－０．３７（２Ｈ，ｍ），０．４８－０．５２（２Ｈ，ｍ），１．１８－１．２４（１Ｈ，ｍ），１．４０－１．４８（２Ｈ，ｍ），１．８８－２．０２（２Ｈ，ｍ），２．２０（２Ｈ，ｓ），３．５０－３．５９（２Ｈ，ｍ），４．１５（１Ｈ，ｔ），４．３６－４．４２（２Ｈ，ｍ），６．５７－６．５８（１Ｈ，ｍ），７．１４－７．１６（１Ｈ，ｍ），７．３５－７．４０（４Ｈ，ｍ），８．１２（１Ｈ，ｓ），８．４７（１Ｈ，ｄ），１１．６２（１Ｈ，ｓ）．

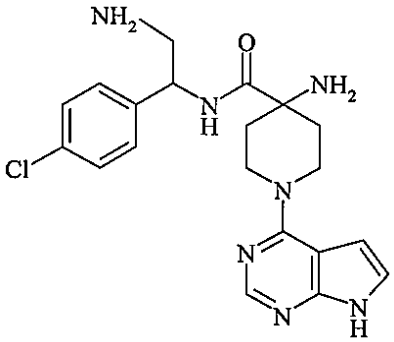
ＭＳ　ｍ／ｅ　ＭＨ$^{+}$　４２５。

【０１１１】

実施例５：４－アミノ－Ｎ－（２－アミノ－１－（４－クロロフェニル）エチル）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボキシアミド

【０１１２】

【化２１】



【０１１３】

トリフルオロ酢酸（３ｍＬ）を、ＤＣＭ（１００ｍＬ）中の、４－（２－アミノ－１－（４－クロロフェニル）エチルカルバモイル）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（中間体６）（０．５１４ｇ）に２５℃で加えた。得られた溶液を２５℃で３時間撹拌した。粗製の生成物をＳＣＸカラムを使用するイオン交換クロマトグラフィーによって精製した。所望の生成物を７ＭののＮＨ$_{3}$／ＭｅＯＨを使用してカラムから溶出し、そして純粋な画分を乾燥状態まで蒸発した。粗製の生成物を、分離用ＨＰＬＣ（Ｗａｔｅｒｓ　Ｐｒｅｐ　Ｃ１８　ＯＢＤカラム、５μのシリカ、直径１９ｍｍ、長さ１００ｍｍ）によって、溶出剤として水（１％のＮＨ３を含有）及びＭｅＣＮの減少する極性の混合物を使用して精製した。所望の化合物を含有する画分を乾燥状態まで蒸発した。次いでこの物質を、シリカのフラッシュクロマトグラフィーによって、ＤＣＭ中の０から１０％までのメタノール性アンモニア（７Ｎ）の溶出勾配で更に精製した。純粋な画分を乾燥状態まで蒸発して、４－アミノ－Ｎ－（２－アミノ－１－（４－クロロフェニル）エチル）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボキシアミドを、無色のゴム状物（０．０４７ｇ、１１．４％）として得た。

１Ｈ　ＮＭＲ（４００．１３ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　１．４１－１．５１（２Ｈ，ｍ），１．８６－１．９４（２Ｈ，ｍ），１．９７－２．０５（２Ｈ，ｍ），２．７７－２．８６（２Ｈ，ｍ），３．１８（２Ｈ，ｓ），３．５１－３．５９（２Ｈ，ｍ），４．３５－４．４４（２Ｈ，ｍ），４．７０（１Ｈ，ｔ），６．５８（１Ｈ，ｄ），７．１５（１Ｈ，ｄ），７．３０－７．３２（２Ｈ，ｍ），７．３５－７．３７（２Ｈ，ｍ），８．１２（１Ｈ，ｓ），８．４１（１Ｈ，ｓ），１１．６２（１Ｈ，ｓ）．

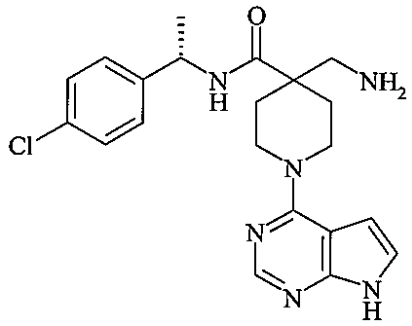
ＭＳ　ｍ／ｅ　ＭＨ$^{+}$　４１４。

【０１１４】

実施例６：（Ｓ）－４－（アミノメチル）－Ｎ－（１－（４－クロロフェニル）エチル）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボキシアミド

【０１１５】

【化２２】



【０１１６】

トリフルオロ酢酸（２ｍＬ、２５．９６ｍｍｏｌ）を、ＤＣＭ（２０ｍＬ）中の、（Ｓ）－（４－（１－（４－クロロフェニル）エチルカルバモイル）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）メチルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（中間体１３）（０．２５７ｇ、０．５ｍｍｏｌ）に２５℃で加えた。得られた溶液を２５℃で１時間撹拌した。粗製の生成物をＳＣＸカラムを使用するイオン交換クロマトグラフィーによって精製した。所望の生成物を７ＭのＮＨ$_3$／ＭｅＯＨを使用してカラムから溶出し、そして純粋な画分を乾燥状態まで蒸発した。粗製の生成物を、シリカのフラッシュクロマトグラフィーによって、ＤＣＭ中の、０から１０％までの７Ｎアンモニア／ＭｅＯＨの溶出勾配で精製した。純粋な画分を乾燥状態まで蒸発して、（Ｓ）－４－（アミノメチル）－Ｎ－（１－（４－クロロフェニル）エチル）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボキシアミド（０．０９５ｇ、４６．０％）を、白色の固体として得た。

１Ｈ　ＮＭＲ（４００．１３ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　１．３９（３Ｈ，ｄ），１．４３－１．５０（４Ｈ，ｍ），２．０５－２．１４（２Ｈ，ｍ），２．６９（２Ｈ，ｓ），３．３７－３．４７（２Ｈ，ｍ），４．２０－４．２５（２Ｈ，ｍ），４．９６－５．０４（１Ｈ，ｔ），６．５５（１Ｈ，ｄ），７．１５（１Ｈ，ｄ），７．３７（４Ｈ，ｓ），８．１１（１Ｈ，ｓ），８．４９（１Ｈ，ｄ），１１．６１（１Ｈ，ｓ）．

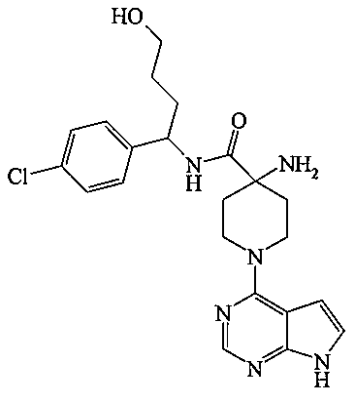
ＭＳ　ｍ／ｅ　ＭＨ$^{+}$　４１３。

【０１１７】

実施例７：４－アミノ－Ｎ－（１－（４－クロロフェニル）－４－ヒドロキシブチル）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボキシアミド

【０１１８】

【化２３】



【０１１９】

トリフルオロ酢酸（２ｍＬ、２５．９６ｍｍｏｌ）を、４－（１－（４－クロロフェニル）－４－ヒドロキシブチルカルバモイル）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－イルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（中間体１７）（１４０ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ）に２０℃で加え、そして得られた溶液を１時間撹拌した。次いで溶液をメタノールで希釈し、１０ｇのＳＣＸカラムにかけ、そしてメタノールで、続いて２ＮのＮＨ$_3$／ＭｅＯＨで溶出した。生成物を含有する画分を混合し、蒸発によって濃縮し、そして分離用ＨＰＬＣ（Ｗａｔｅｒｓ　ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｐｒｅｐ　Ｃ１８　ＯＢＤカラム、５μｍシリカ、直径１９ｍｍ、長さ１００ｍｍ）によって、溶出剤として水（１％のＮＨ$_3$を含有）及びＭｅＣＮの減少する極性の混合物を使用して精製した。所望の化合物を含有する画分を乾燥状態まで蒸発して、４－アミノ－Ｎ－（１－（４－クロロフェニル）－４－ヒドロキシブチル）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボキシアミド（５８．０ｍｇ、５０．８％）を、無色の固体として得た。

１Ｈ　ＮＭＲ（３９９．９０２ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ　１．２８－１．５１（４Ｈ，ｍ），１．６９－１．８０（２Ｈ，ｍ），１．９０－２．０３（２Ｈ，ｍ），３．３７－３．４１（２Ｈ，ｍ），３．５０－３．５８（２Ｈ，ｍ），４．３７－４．４３（３Ｈ，ｍ），４．７１－４．７６（１Ｈ，ｍ），６．５９（１Ｈ，ｍ），７．１６（１Ｈ，ｍ），７．３６（４Ｈ，ｍ），８．１３（１Ｈ，ｓ），８．３３（１Ｈ，ｄ），１１．６４（１Ｈ，ｓ）．

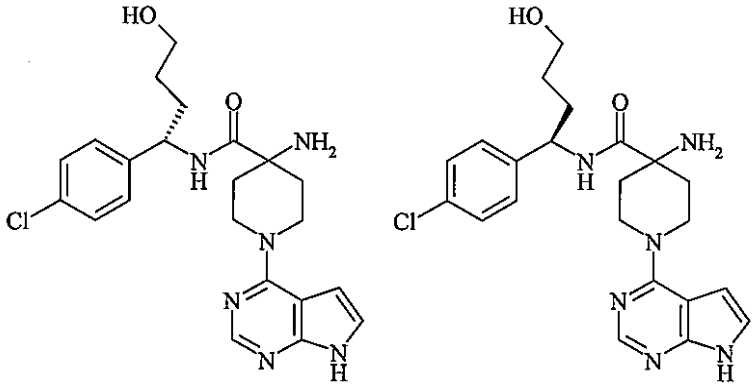
ＭＳ　ｍ／ｅ　ＭＨ$^+$　４４３。

【０１２０】

実施例７Ａ及び７Ｂ：（Ｓ）－４－アミノ－Ｎ－（１－（４－クロロフェニル）－４－ヒドロキシブチル）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボキシアミド及び（Ｒ）－４－アミノ－Ｎ－（１－（４－クロロフェニル）－４－ヒドロキシブチル）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボキシアミド

【０１２１】

【化２４】



【０１２２】

ＤＩＰＥＡ（２．８５ｍＬ、１６．０ｍｍｏｌ）を、エタノール（１５．９６ｍＬ）中の、４－アミノ－Ｎ－（１－（４－クロロフェニル）－４－ヒドロキシブチル）ピペリジン－４－カルボキシアミド（中間体７２）（１．０４ｇ、３．１９ｍｍｏｌ）及び４－クロロ－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン（０．４９０ｇ、３．１９ｍｍｏｌ）に２５℃で加えた。得られた溶液を６５℃で一晩攪拌した。粗製の生成物をＬＣＭＳによって分析し、そして乾燥状態まで蒸発した。次いで粗製の固体をＳＣＸ－２カラムを使用するイオン交換クロマトグラフィーによって精製した。生成物を２０％の、メタノール中の７ＮアンモニアＤＣＭを使用してカラムから溶出した。次いで粗製の混合物をシリカのフラッシュクロマトグラフィー（溶出剤、ＤＣＭ中の、０－１０％７Ｎアンモニア／ＭｅＯＨ）によって再度精製し、そして純粋な画分を乾燥状態まで蒸発して、４－アミノ－Ｎ－（１－（４－クロロフェニル）－４－ヒドロキシブチル）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボキシアミド（６３．９％）（ラセミ体）を、微細な白色の固体として得た。ラセミ体を超臨界流動クロマトグラフィー（ＳＦＣ）によってキラル的に分割して、純粋な鏡像異性体を、それぞれ２７２ｍｇ（１９％）及び２４５ｍｇ（１７％）の収量で得た。両方の鏡像異性体に対するＮＭＲスペクトルは同一であった。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００．１３ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ　１．３８－１．４２（２Ｈ，ｍ），１．４６－１．４９（２Ｈ，ｄ），１．７４（２Ｈ，ｓ），１．９２－２．０３（２Ｈ，ｍ），２．１９（２Ｈ，ｓ），３．５５－３．５８（２Ｈ，ｄ），４．３８（１Ｈ，ｓ），４．４１（２Ｈ，ｓ），４．７５－４．７６（１Ｈ，ｄ），６．５９（１Ｈ，ｓ），７．１７（１Ｈ，ｓ），７．３６（４Ｈ，ｓ），８．１５（１Ｈ，ｓ），８．３２－８．３４（１Ｈ，ｄ），１１．６５（１Ｈ，ｓ，交換）；

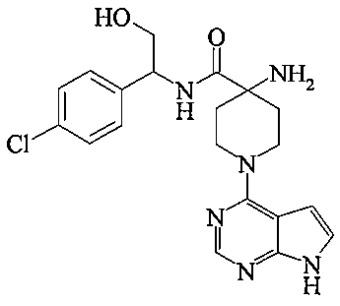
ＭＳ　ｍ／ｅ　ＭＨ$^{+}$　４４３；ＨＰＬＣ　t_R＝１．６６分。

【０１２３】

実施例８：４－アミノ－Ｎ－（１－（４－クロロフェニル）－２－ヒドロキシエチル）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボキシアミド

【０１２４】

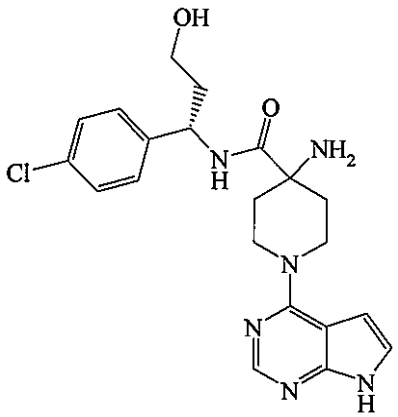
【化２５】



【０１２５】
４－（１－（４－クロロフェニル）－４－ヒドロキシエチルカルバモイル）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－イルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（中間体１８）（１３７ｍｇ、０．２７ｍｍｏｌ）を、トリフルオロ酢酸（２ｍＬ）で処理した。溶液を１時間室温で攪拌した。混合物を減圧下で濃縮した。粗製の生成物をＳＣＸカラムを使用するイオン交換クロマトグラフィーによって精製した。残渣をメタノール中のカラムに付加し、そしてメタノールで洗浄した。所望の生成物をメタノール中の２Ｍアンモニアを使用してカラムから溶出し、そして純粋な画分を乾燥状態まで蒸発して、４－アミノ－Ｎ－（１－（４－クロロフェニル）－２－ヒドロキシエチル）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボキシアミド（１１１ｍｇ、定量的）を、無色の結晶質の固体として得た。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３９９．９ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　１．４０－１．４９（２Ｈ，ｍ），１．８５－２．０９（２Ｈ，ｍ），３．４８－３．６９（４Ｈ，ｍ），４．３５－４．４８（２Ｈ，ｍ），４．７２－４．８１（１Ｈ，ｍ），４．９０－４．９６（１Ｈ，ｍ），６．５８（１Ｈ，ｂｒ，ｓ），７．１２－７．１８（１Ｈ，ｍ），７．３０－７．４０（４Ｈ，ｍ），８．１３（１Ｈ，ｓ），８．４５－８．５３（１Ｈ，ｍ），１１．６４（１Ｈ，ｓ）　ｍ／ｚ（ＥＳＩ＋）（Ｍ＋Ｈ）＋＝４１５；ＨＰＬＣ　ｔ$_{R}$＝１．５７分。

【０１２６】
実施例９：（Ｓ）－４－アミノ－Ｎ－（１－（４－クロロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボキシアミド（Ｅ９）

【０１２７】
【化２６】



【０１２８】
ＨＣｌ（ジオキサン中の４Ｍ）（３．００ｍＬ、１２．００ｍｍｏｌ）を、ジクロロメタン（２０ｍＬ）中の、（Ｓ）－４－（１－（４－クロロフェニル）－３－ヒドロキシプロピルカルバモイル）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－イルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（中間体２２）（１．２７ｇ、２．４０ｍｍｏｌ）に加えた。得られた懸濁液を２０℃で１６時間攪拌した。反応混合物をＰＴＦＥフィルターカップを通して濾過し、そして粗製の固体を、分離用ＨＰＬＣ（Ｗａｔｅｒｓ　ＸＴｅｒｒａ　Ｃ１８カラム、５μｍシリカ、直径１９ｍｍ、長さ１００ｍｍ）によって、溶出剤として水（１％のＴＦＡを含有）及びＭｅＣＮの減少する極性の混合物を使用して精製した。所望の化合物を含有する画分をＳＣＸカラムを使用するイオン交換クロマトグラフィーによって精製した。所望の生成物を７ＭのＮＨ$_{3}$／ＭｅＯＨを使用してカラムから溶出し、そして純粋な画分を乾燥状態まで蒸発して、（Ｓ）－４－アミノ－Ｎ－（１－（４－クロロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボキシアミド（０．２００ｇ、１

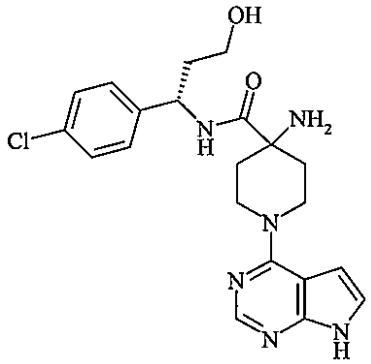
９．４％）を、白色の固体として得た。１Ｈ　ＮＭＲ（３９９．９ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　１．４５（２Ｈ，ｄ），１．８６（１Ｈ，ｄ），１．９０－１．９３（１Ｈ，ｍ），２．１９（２Ｈ，ｓ），３．３８（２Ｈ，ｑ），３．５１－３．５８（２Ｈ，ｍ），４．３５－４．３８（２Ｈ，ｍ），４．５３（１Ｈ，ｔ），４．８８（１Ｈ，ｄ），６．５８（１Ｈ，ｔ），７．１６（１Ｈ，ｔ），７．３２－７．３８（４Ｈ，ｍ），８．１２（１Ｈ，ｓ），８．４３（１Ｈ，ｄ），１１．６３（１Ｈ，ｓ），ｍ／ｚ（ＥＳＩ＋）（Ｍ＋Ｈ）＋＝４２９；ＨＰＬＣ　ｔＲ＝１．４６分。

【０１２９】

実施例９、別法経路１：（Ｓ）－４－アミノ－Ｎ－（１－（４－クロロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボキシアミド

【０１３０】

【化２７】



【０１３１】

Ｎ－エチルジイソプロピルアミン（１．６７６ｍｌ、９．６２ｍｍｏｌ）を、ブタン－１－オール（１５ｍｌ）中の、（Ｓ）－４－アミノ－Ｎ－（１－（４－クロロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル）ピペリジン－４－カルボキシアミド（中間体４９）（１ｇ、３．２１ｍｍｏｌ）及び４－クロロ－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン（０．４９３ｇ、３．２１ｍｍｏｌ）に加えた。得られた溶液を６０℃で１８時間撹拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）で希釈し、そして水（２５ｍＬ）及び飽和食塩水（２５ｍＬ）で連続して洗浄した。有機層を$MgSO_4$で乾燥し、濾過し、そして蒸発して、粗製の生成物を得た。粗製の生成物を、シリカのフラッシュクロマトグラフィーによって、ＤＣＭ中の、アンモニアを伴う０から６％までのＭｅＯＨの溶出勾配で精製した。純粋な画分を乾燥状態まで蒸発して、（Ｓ）－４－アミノ－Ｎ－（１－（４－クロロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボキシアミド（８４２ｍｇ）を白色の泡状物として得た。（Ｓ）－４－アミノ－Ｎ－（１－（４－クロロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボキシアミドを、酢酸エチル（７ｍＬ）中で１８時間撹拌した。固体を濾過によって収集し、少量の酢酸エチルで洗浄し、そして５５℃で１８時間真空オーブン乾燥して、（Ｓ）－４－アミノ－Ｎ－（１－（４－クロロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボキシアミド（０．５８５ｇ、４２．５％）を、白色の固体として得た。

ｍ／ｚ（ＥＳ＋）（Ｍ＋Ｈ）＋＝４２９；ＨＰＬＣ　ｔＲ＝１．６０分.

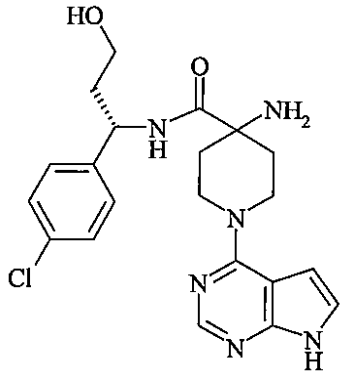
１Ｈ　ＮＭＲ（４００．１３ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　１．３９－１．４７（２Ｈ，ｍ），１．８０－２．０２（４Ｈ，ｍ），２．１７（２Ｈ，ｓ），３．３５－３．４０（２Ｈ，ｍ），３．５０－３．５９（２Ｈ，ｍ），４．３４－４．４１（２Ｈ，ｍ），４．５３（１Ｈ，ｔ），４．８８（１Ｈ，ｄ），６．５７（１Ｈ，ｍ），７．１４－７．１６（１Ｈ，ｍ），７．３１－７．３７（４Ｈ，ｍ），８．１２（１Ｈ，ｓ），８．４２（１Ｈ，ｄ），１１．６２（１Ｈ，ｓ）。

【０１３２】

実施例９、別法経路２：（Ｓ）－４－アミノ－Ｎ－（１－（４－クロロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボキシアミド

【０１３３】

【化２８】



【０１３４】

（Ｓ）－３－アミノ－３－（４－クロロフェニル）プロパン－１－オール（中間体４７）（２．０５５ｇ、１１．０７ｍｍｏｌ）を、ＤＭＡ（４０ｍｌ）中の、４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボン酸（中間体１）（４ｇ、１１．０７ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（５．８０ｍｌ、３３．２０ｍｍｏｌ）に一度に加えた。ＨＡＴＵ（４．６３ｇ、１２．１８ｍｍｏｌ）を加え、そして得られた溶液を２０℃で２４時間攪拌した。反応混合物を乾燥状態まで蒸発し、次いでＥｔＯＡｃ（３００ｍＬ）で希釈し、そして水（５０ｍＬ）及び飽和食塩水（５０ｍＬ）で連続して洗浄した。有機層を$MgSO_4$で乾燥し、濾過し、そして蒸発して、粗製の生成物を得た。粗製の生成物を、シリカのフラッシュクロマトグラフィーによって、ＤＣＭ中の、アンモニアを伴う２から６％までのＭｅＯＨの溶出勾配で精製した。純粋な画分を乾燥状態まで蒸発し、そしてジオキサン（４０ｍｌ）で摩砕して、（Ｓ）－４－（１－（４－クロロフェニル）－３－ヒドロキシプロピルカルバモイル）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－イルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（中間体２２）（４．８２ｇ、８２％）を白色の固体として得た。（Ｓ）－４－（１－（４－クロロフェニル）－３－ヒドロキシプロピルカルバモイル）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－イルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（中間体２２）（４．８２ｇ、８２％）をジオキサン（４０．０ｍｌ）中に懸濁し、そしてジオキサン中の４Ｍの塩化水素（７．６９ｍｌ、２２１．３６ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を周囲温度で２時間攪拌した。粗製の生成物をＳＣＸカラムを使用するイオン交換クロマトグラフィーによって精製した。所望の生成物を３．５ＭのNH_3／ＭｅＯＨを使用してカラムから溶出し、そして純粋な画分を乾燥状態まで蒸発した。粗製の生成物を、分離用ＨＰＬＣ（Ｗａｔｅｒｓ　ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｐｒｅｐ　Ｃ１８　ＯＢＤカラム、５μｍシリカ、直径１９ｍｍ、長さ１００ｍｍ）によって、溶出剤として水（１％のNH_3を含有）及びＭｅＣＮの減少する極性の混合物を使用して精製した。所望の化合物を含有する画分を乾燥状態まで蒸発して、（Ｓ）－４－アミノ－Ｎ－（１－（４－クロロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボキシアミド（１．２００ｇ、２５．３％）を、白色の固体として得た。

ｍ／ｚ（ＥＳ＋）（Ｍ＋Ｈ）＋＝４２９；ＨＰＬＣ　ｔＲ＝１．６７分.

^{1}Ｈ　ＮＭＲは、前と一致した。

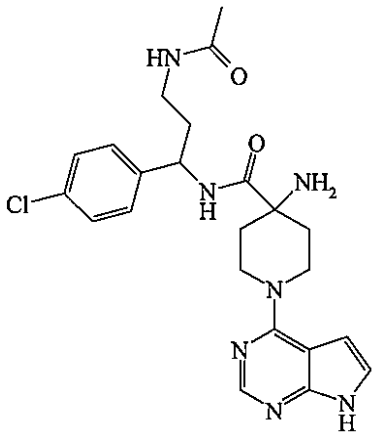
【０１３５】

実施例１０：Ｎ－（３－アセトアミド－１－（４－クロロフェニル）プロピル）－４－アミノ－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カ

ルボキシアミド

【０１３６】

【化２９】



【０１３７】

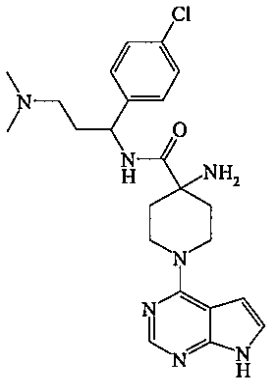
１，４－ジオキサン中の塩化水素（４Ｍ）（０．４３０ｍＬ、１．７２ｍｍｏｌ）を、ＤＣＭ（４ｍＬ）中の、４－（３－アセトアミド－１－（４－クロロフェニル）プロピルカルバモイル）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－イルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（中間体２８）（９８ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）に２０℃で加えた。得られた懸濁液を２０℃で７０時間撹拌した。反応混合物を乾燥状態まで蒸発した。粗製の生成物を、分離用ＨＰＬＣ（Ｗａｔｅｒｓ　ＸＴｅｒｒａ　Ｃ１８カラム、５μシリカ、直径１９ｍｍ、長さ１００ｍｍ）によって、溶出剤として水（１％のNH_3を含有）及びＭｅＣＮの減少する極性の混合物を使用して精製した。所望の化合物を含有する画分を乾燥状態まで蒸発して、Ｎ－（３－アセトアミド－１－（４－クロロフェニル）プロピル）－４－アミノ－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボキシアミド（１５．００ｍｇ、１８．５％）を、白色の乾燥したフィルム状物として得た。１Ｈ　ＮＭＲ（３９９．９ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　１．４２－．４７（２Ｈ，ｍ），１．７９（３Ｈ，ｓ），１．８５（１Ｈ，ｔ），１．８９－１．９３（１Ｈ，ｍ），２．１０（２Ｈ，ｓ），３．００（２Ｈ，ｔ），３．５５（２Ｈ，ｄ），４．３６－４．４０（２Ｈ，ｍ），４．８０（１Ｈ，ｄ），６．５８－６．６０（１Ｈ，ｍ），７．１６（１Ｈ，ｔ），７．３４－７．３９（４Ｈ，ｍ），７．８０（１Ｈ，ｔ），８．１３（１Ｈ，ｓ），８．３９（１Ｈ，ｓ），１１．６４（１Ｈ，ｓ）認識可能なＮＨ２は無かった．ｍ／ｚ（ＥＳＩ＋）（Ｍ＋Ｈ）＋＝４７０；ＨＰＬＣ　ｔＲ＝１．５６分。

【０１３８】

実施例１１：４－アミノ－Ｎ－（１－（４－クロロフェニル）－３－（ジメチルアミノ）プロピル）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボキシアミド

【０１３９】

【化３０】



【０１４０】

塩化水素（１，４－ジオキサン中の４Ｍ、１．０１ｍＬ、４．０５ｍｍｏｌ）を、ＤＣＭ（５ｍＬ）及びメタノール（２ｍＬ）の混合物中の、４－（１－（４－クロロフェニル）－３－（ジメチルアミノ）プロピルカルバモイル）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－イルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（中間体３４）（０．０４５ｇ、０．０８ｍｍｏｌ）に２２℃で加えた。得られた溶液を２２℃で１６時間攪拌した。混合物を蒸発し、そして残渣をＳＣＸカラムを使用するイオン交換クロマトグラフィーによって精製した。所望の生成物を２ＭのＮＨ$_3$／ＭｅＯＨを使用してカラムから溶出し、そして純粋な画分を乾燥状態まで蒸発して、４－アミノ－Ｎ－（１－（４－クロロフェニル）－３－（ジメチルアミノ）プロピル）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボキシアミド（０．０３４ｇ、９２％）を、無色のゴム状物として得た。

１Ｈ　ＮＭＲ（３９９．９０２ＭＨｚ，ＣＤＣｌ３）δ　１．５７（２Ｈ，ｍ），１．６６（２Ｈ，ｂｒ．ｓ），１．８１（１Ｈ，ｍ），２．０２（１Ｈ，ｍ），２．１８（６Ｈ，ｓ），２．１８－２．３６（４Ｈ，ｍ），３．６７（３Ｈ，ｍ），４．５０（２Ｈ，ｍ），５．００（１Ｈ，ｄｔ），６．５２（１Ｈ，ｄ），７．０５（１Ｈ，ｄ），７．１８（２Ｈ，ｄ），７．２９（２Ｈ，ｄ），８．３３（１Ｈ，ｓ），９．０７（１Ｈ，ｄ），９．６１（１Ｈ，ｓ）．

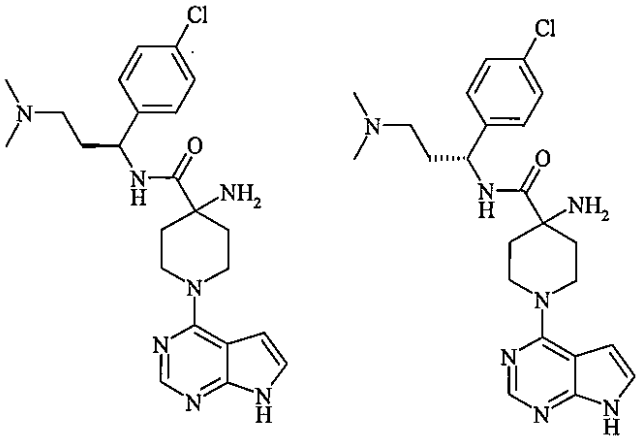
ＭＳ　ｍ／ｅ　ＭＨ$^+$　４５６。

【０１４１】

実施例１１Ａ及び１１Ｂ：（Ｓ）－４－アミノ－Ｎ－（１－（４－クロロフェニル）－３－（ジメチルアミノ）プロピル）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボキシアミド及び（Ｒ）－４－アミノ－Ｎ－（１－（４－クロロフェニル）－３－（ジメチルアミノ）プロピル）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボキシアミド

【０１４２】

【化３１】



【０１４３】

ラセミの４－アミノ－Ｎ－（１－（４－クロロフェニル）－３－（ジメチルアミノ）プロピル）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボキシアミド（実施例１１）（２３１ｍｇ、０．５１ｍｍｏｌ）を、７：３のCO_2／（ＥｔＯＨ＋０．１％ＤＥＡ）の溶出溶媒の超臨界流動クロマトグラフィーを使用する、Ｃｈｉｒａｌｐａｃｋ　ＡＤ－Ｈ　ＳＦＣ（２５０ｍｍ×２０ｍｍ）カラムでキラル的に分離した。最初に溶出した異性体に対する適当な画分を蒸発し、そして残渣をジエチルエーテルで摩砕して、４－アミノ－Ｎ－（１－（４－クロロフェニル）－３－（ジメチルアミノ）プロピル）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボキシアミド（５９ｍｇ、２５％）を白色の固体として得た。

１Ｈ　ＮＭＲ（３９９．９０２ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ　１．４３（２Ｈ，ｄｄｄ），１．８３（２Ｈ，ｄｔ），１．８６－２．０１（２Ｈ，ｍ），２．１１（６Ｈ，ｓ），２．１４（２Ｈ，ｔ），３．５６（２Ｈ，ｄｄｄ），４．３９（２Ｈ，ｄｄｄ），４．８３（１Ｈ，ｄｔ），６．５８（１Ｈ，ｄｄ），７．１６（１Ｈ，ｄｄ），７．３３（２Ｈ，ｄ），７．３７（２Ｈ，ｄ），８．１３（１Ｈ，ｓ），８．６１（１Ｈ，ｄ），１１．６３（１Ｈ，ｓ）．

ＭＳ　ｍ／ｅ　MH^+　４５６．５。

【０１４４】

二番目に溶出した異性体に対する適当な画分を蒸発し、そして残渣をジエチルエーテルで摩砕して、４－アミノ－Ｎ－（１－（４－クロロフェニル）－３－（ジメチルアミノ）プロピル）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボキシアミド（４３ｍｇ、１９％）を白色の固体として得た。

１Ｈ　ＮＭＲ（３９９．９０２ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ　１．４３（２Ｈ，ｄｄｄ），１．８３（２Ｈ，ｄｔ），１．８６－２．０１（２Ｈ，ｍ），２．１１（６Ｈ，ｓ），２．１４（２Ｈ，ｔ），３．５６（２Ｈ，ｄｄｄ），４．３９（２Ｈ，ｄｄｄ），４．８３（１Ｈ，ｑ），６．５８（１Ｈ，ｄｄ），７．１６（１Ｈ，ｄｄ），７．３３（２Ｈ，ｄ），７．３７（２Ｈ，ｄ），８．１３（１Ｈ，ｓ），８．６１（１Ｈ，ｄ），１１．６３（１Ｈ，ｓ）．

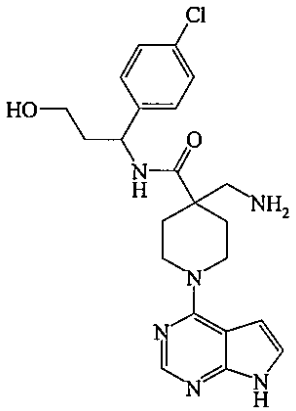
ＭＳ　ｍ／ｅ　MH^+　４５６．４，４５８．４。

【０１４５】

実施例１２：４－（アミノメチル）－Ｎ－（１－（４－クロロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボキシアミド

【０１４６】

【化３２】



【０１４７】

ヘキサフルオロリン酸Ｏ－（７－アザベンゾトリアゾール－１－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルウロニウム（１０６ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ）を、ＮＭＰ（５ｍＬ）中の、４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）メチル）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボン酸（中間体１２）（１００ｍｇ、０．２７ｍｍｏｌ）及びＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．０５５ｍＬ、０．３２ｍｍｏｌ）に２２℃で加えた。得られた溶液を５０℃で１０分間撹拌し、次いで周囲温度に冷却した。３－アミノ－３－（４－クロロフェニル）プロパン－１－オール（中間体２９）（４９．５ｍｇ、０．２７ｍｍｏｌ）をＮＭＰ（２ｍＬ）中の溶液として加え、そして混合物を２２℃で１６時間攪拌した。ジオキサン中の４ＭのＨＣｌ（１ｍＬ）を加え、そして混合物を２２℃で更に２４時間撹拌した。混合物を濃縮し、そして残渣をＳＣＸカラムを使用するイオン交換クロマトグラフィーによって精製した。所望の生成物を、ＤＣＭ中の３０％の（ＭｅＯＨ中の２ＭのNH_3）を使用してカラムから溶出し、そして純粋な画分を乾燥状態まで蒸発して、粗製の生成物を得た。粗製の生成物を、分離用ＨＰＬＣ（Ｗａｔｅｒｓ　ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｐｒｅｐ　Ｃ１８　ＯＢＤカラム、５μシリカ、直径１９ｍｍ、長さ１００ｍｍ）によって、溶出剤として水（１％のNH_3を含有）及びＭｅＣＮの減少する極性の混合物を使用して精製した。所望の化合物を含有する画分を乾燥状態まで蒸発して、４－（アミノメチル）－Ｎ－（１－（４－クロロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボキシアミド（０．０９５ｇ、８１％）を、白色の固体として得た。

１Ｈ　ＮＭＲ（３９９．９０２ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ　１．４７（２Ｈ，ｍ），１．８０－１．９６（２Ｈ，ｍ），２．０９（２Ｈ，ｍ），２．６９（１Ｈ，ｓ），３．２７－３．４５（４Ｈ，ｍ），４．２６（２Ｈ，ｄｄｄ），５．０２（１Ｈ，ｄｄ），６．５６（１Ｈ，ｄ），７．１５（１Ｈ，ｄ），７．３３－７．３９（４Ｈ，ｍ），８．１２（１Ｈ，ｓ），８．４４（１Ｈ，ｄ），１１．６３（１Ｈ，ｓ）．

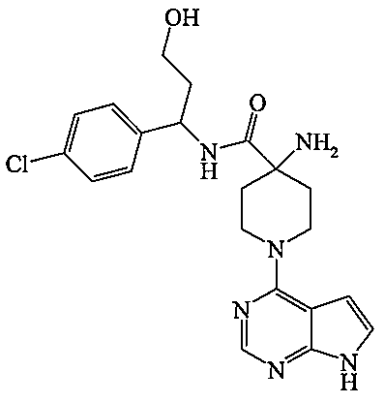
ＭＳ　ｍ／ｅ　MH^+　５５６。

【０１４８】

実施例１３：４－アミノ－Ｎ－（１－（４－クロロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボキシアミド

【０１４９】

【化３３】



【０１５０】

ＴＦＡ（０．７ｍＬ）を、４－（１－（４－クロロフェニル）－３－ヒドロキシプロピルカルバモイル）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－イルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（中間体３６）（１７５ｍｇ、０．３３ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（７ｍＬ）中の懸濁液にアルゴン下で加えた。得られた溶液を２０℃で１６時間攪拌した。溶媒を真空中で除去し、そして反応混合物を、分離用ＨＰＬＣによって、Ｗａｔｅｒｓ　Ｘ－Ｂｒｉｄｇｅ逆相カラム（Ｃ－１８、５ミクロンのシリカ、直径１９ｍｍ、長さ１００ｍｍ）を使用して、溶出剤として水（０．２％の炭酸アンモニウムを含有）及びアセトニトリルの減少する極性の混合物で精製した。純粋な画分を乾燥状態まで蒸発して、４－アミノ－Ｎ－（１－（４－クロロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボキシアミド（９９ｍｇ、６９．８％）を、白色の粉末として得た。

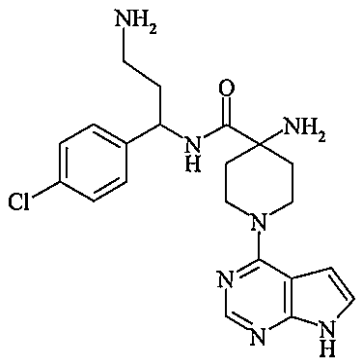
１Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　１．３８－１．４６（２Ｈ，ｍ），１．８１－１．９１（４Ｈ，ｍ），２．２５（２Ｈ，ｂｒｓ），３．４８（２Ｈ，ｍ），３．３５－３．５４（２Ｈ，ｍ），４．３５－４．４１（２Ｈ，ｍ），４．５７（１Ｈ，ｔ），４．８７（１Ｈ，ｍ），６．５８（１Ｈ，ｄ），７．１６（１Ｈ，ｄ），７．３１－７．３７（４Ｈ，ｍ），８．１１（１Ｈ，ｓ），８．４５（１Ｈ，ｄ），１１．６５（１Ｈ，ｓ）．ｍ／ｚ（ＥＳＩ＋）（Ｍ＋Ｈ）＋＝４２９；ＨＰＬＣ　ｔＲ＝１．５８分。

【０１５１】

実施例１４：４－アミノ－Ｎ－（３－アミノ－１－（４－クロロフェニル）プロピル）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボキシアミド

【０１５２】

【化３４】



【０１５３】

トリフルオロ酢酸（０．０５ｍＬ）を、４－（３－アミノ－１－（４－クロロフェニル）プロピルカルバモイル）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－イルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（中間体３８）（７．０ｍｇ）のＤ

ＣＭ（１ｍＬ）中の撹拌された懸濁液に、アルゴン下の２５℃で加えた。得られた懸濁液を２５℃で２日間攪拌した。反応混合物を乾燥状態まで蒸発して、４－アミノ－Ｎ－（３－アミノ－１－（４－クロロフェニル）プロピル）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボキシアミドのジ－ＴＦＡ塩を、部分的に固体の油状物（１３．０ｍｇ）として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　１．８６（１Ｈ，ｄ），２．０１（２Ｈ，ｍ），２．０８（１Ｈ，ｍ）２．４１（２Ｈ，ｍ），２．６９（２Ｈ，ｍ），２．８５（１Ｈ，ｍ），３．６１（２Ｈ，ｔ），４．６３（２Ｈ，ｔ），５．０２（１Ｈ，ｑ），６．８２（１Ｈ，ｓ），７．３６（１Ｈ，ｔ），７．４１（２Ｈ，ｄ），７．４９（２Ｈ，ｄ），７．９３（３Ｈ，ｓｂｒ），８．３２（１Ｈ，ｓ），８．５９（３Ｈ，ｓｂｒ），８．９６（１Ｈ，ｄ）．

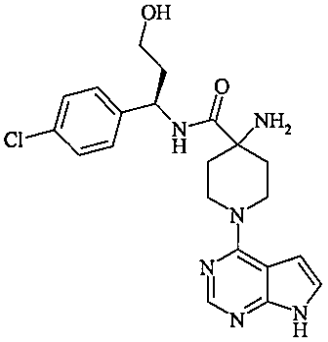
ＭＳ　ｍ／ｅ　ＭＨ$^+$　４２８。

【０１５４】

実施例１５：（Ｒ）－４－アミノ－Ｎ－（１－（４－クロロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボキシアミド

【０１５５】

【化３５】



【０１５６】

ＨＣｌ（ジオキサン中の４Ｍ）（０．３７８ｍＬ、１．５１ｍｍｏｌ）を、ＤＣＭ（３ｍＬ）中の、４－（１－（４－クロロフェニル）－３－ヒドロキシプロピルカルバモイル）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－イルカルバミン酸（Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル（中間体４２）（０．１６０ｇ、０．３０ｍｍｏｌ）に加えた。得られた懸濁液を２０℃で３時間撹拌した。反応混合物を蒸発した。粗製の生成物を、分離用ＨＰＬＣ（Ｗａｔｅｒｓ　ＸＴｅｒｒａ　Ｃ１８カラム、５μｍシリカ、直径１９ｍｍ、長さ１００ｍｍ）によって、溶出剤として水（１％のアンモニアを含有）及びＭｅＣＮの減少する極性の混合物を使用して精製した。所望の化合物を含有する画分を乾燥状態まで蒸発して、（Ｒ）－４－アミノ－Ｎ－（１－（４－クロロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボキシアミド（０．０５１ｇ、３９．３％）を、白色の固体として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３９９．９ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　１．４６（２Ｈ，ｄ），１．８６（１Ｈ，ｄ），１．９０－１．９３（１Ｈ，ｍ），２．１０（２Ｈ，ｍ），３．３７（１Ｈ，ｔ），３．５５（２Ｈ，ｄ），４．４０（２Ｈ，ｄ），４．５３（２Ｈ，ｍ），４．８８（１Ｈ，ｄ），６．５８（１Ｈ，ｔ），７．１６（１Ｈ，ｔ），７．３２－７．３８（４Ｈ，ｍ），８．１４（１Ｈ，ｄ），８．４３（１Ｈ，ｄ），１１．６３（１Ｈ，ｓ）認識可能なＮＨ２は無かった．

ＭＳ　ｍ／ｅ　ＭＨ$^+$　４２９；ＨＰＬＣ　ｔＲ＝１．４６分。

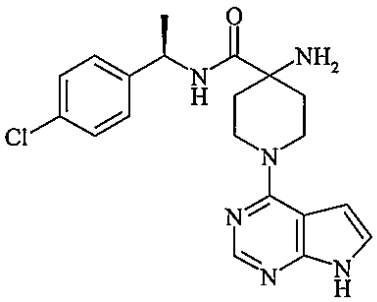
【０１５７】

実施例１６：（Ｒ）－４－アミノ－Ｎ－（１－（４－クロロフェニル）エチル）－１－

（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボキシアミド

【０１５８】

【化３６】



【０１５９】

ヘキサフルオロリン酸Ｏ－（７－アザベンゾトリアゾール－１－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルウロニウム（０．４１８ｇ、１．１０ｍｍｏｌ）を、ＤＭＡ（１０ｍＬ）中の、４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボン酸（中間体１）（０．３６１ｇ、１ｍｍｏｌ）、（Ｒ）－１－（４－クロロフェニル）エタンアミン（０．１５６ｇ、１．００ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（０．５２４ｍＬ、３．００ｍｍｏｌ）に、窒素下の２５℃で一度に加えた。得られた溶液を６０℃で４時間攪拌した。粗製の生成物をＳＣＸカラムを使用するイオン交換クロマトグラフィーによって精製した。所望の生成物を７Ｎのアンモニア／ＭｅＯＨを使用してカラムから溶出し、そして純粋な画分を乾燥状態まで蒸発した。粗製の物質をＤＣＭ中のＴＦＡの１０％溶液（５ｍＬ）で処理し、そして室温で攪拌した。粗製の生成物をＳＣＸカラムを使用するイオン交換クロマトグラフィーによって精製した。所望の生成物を７Ｎのアンモニア／ＭｅＯＨを使用してカラムから溶出し、そして純粋な画分を乾燥状態まで蒸発した。粗製の生成物を、分離用ＬＣＭＳによって、溶出剤として水（１％のアンモニアを含有）及びＭｅＣＮの減少する極性の混合物を使用して精製した。所望の化合物を含有する画分を乾燥状態まで蒸発して、（Ｒ）－４－アミノ－Ｎ－（１－（４－クロロフェニル）エチル）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボキシアミド（０．２１１ｇ、５２．９％）を、白色の固体として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ　１．３７（３Ｈ，ｄ），１．３９－１．４８（２Ｈ，ｍ），１．８６－２．０２（２Ｈ，ｍ），２．１９（２Ｈ，ｓ），３．４９－３．５８（２Ｈ，ｍ），４．３４－４．４３（２Ｈ，ｍ），４．８３－４．９１（１Ｈ，ｍ），６．５６－６．５９（１Ｈ，ｍ），７．１４－７．１６（１Ｈ，ｍ），７．３２－７．３８（４Ｈ，ｍ），８．１２（１Ｈ，ｓ），８．３０（１Ｈ，ｄ），１１．６２（１Ｈ，ｓ）．

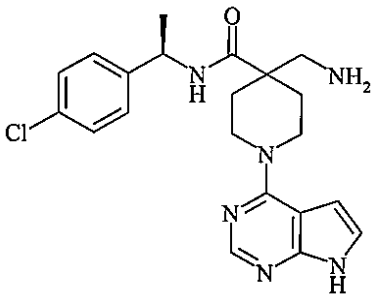
ＭＳ　ｍ／ｅ　ＭＨ$^{+}$　３９９。

【０１６０】

実施例１７：（Ｒ）－４－（アミノメチル）－Ｎ－（１－（４－クロロフェニル）エチル）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボキシアミド

【０１６１】

【化３７】



【０１６２】

ラネー（登録商標）ニッケル（２９３ｍｇ、１．７１ｍｍｏｌ）を、（Ｒ）－Ｎ－（１－（４－クロロフェニル）エチル）－４－シアノ－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボキシアミド（中間体４５）（４６６ｍｇ、１．１４ｍｍｏｌ）のエタノール（３０ｍＬ）中の溶液に加えた。水酸化アンモニウム（１０ｍＬ）を加えた。この混合物を先ず窒素で置換し、次いで水素の風船下に置き、そして３６時間撹拌した。反応混合物をセライトを通して濾過し、そして溶媒を乾燥状態まで蒸発した。粗製の生成物を、シリカのフラッシュクロマトグラフィーによって、ＤＣＭ中の、０から１０％までの７Ｎのアンモニア／ＭｅＯＨの溶出勾配で精製した。純粋な画分を乾燥状態まで蒸発して、（Ｒ）－４－（アミノメチル）－Ｎ－（１－（４－クロロフェニル）エチル）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボキシアミド（２７６ｍｇ、５８．６％）を、白色の固体として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ　１．３８（３Ｈ，ｄ），１．４１－１．５１（２Ｈ，ｍ），１．６１（２Ｈ，ｓ），２．０９（２Ｈ，ｄ），２．６８（２Ｈ，ｓ），３．３７－３．５０（２Ｈ，ｍ），４．１８－４．２８（２Ｈ，ｍ），４．９５－５．０４（１Ｈ，ｍ），６．５６（１Ｈ，ｄ），７．１５（１Ｈ，ｄ），７．２６－７．５０（４Ｈ，ｍ），８．１１（１Ｈ，ｓ），８．５２（１Ｈ，ｄ），１１．６６（１Ｈ，ｓ）．

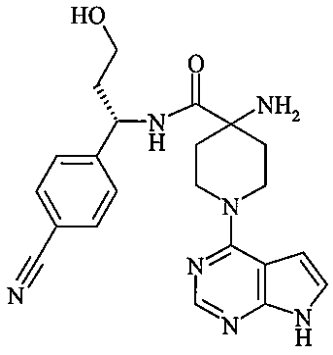
ＭＳ　ｍ／ｅ　ＭＨ$^{+}$　４１３。

【０１６３】

実施例１８：（Ｓ）－４－アミノ－Ｎ－（１－（４－シアノフェニル）－３－ヒドロキシプロピル）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボキシアミド

【０１６４】

【化３８】



【０１６５】

（Ｓ）－４－（１－アミノ－３－ヒドロキシプロピル）ベンゾニトリル（中間体４６）（１９５ｍｇ、１．１１ｍｍｏｌ）を、ＤＭＡ（５ｍＬ）中の、４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボン酸（中間体１）（４００ｍｇ、１．１１ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（０．５８０ｍＬ、３．３２ｍｍｏｌ）に一度に加えた。ヘキサフルオロリン酸Ｏ－（７

－アザベンゾトリアゾール－１－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルウロニウム（４６３ｍｇ、１．２２ｍｍｏｌ）を加え、そして得られた溶液を２０℃で２４時間攪拌した。反応混合物を乾燥状態まで蒸発し、次いでＥｔＯＡｃ（３００ｍＬ）で希釈し、そして水（５０ｍＬ）及び飽和食塩水（５０ｍＬ）で連続して洗浄した。有機層を$MgSO_4$で乾燥し、濾過し、そして蒸発して、粗製の生成物を得た。粗製の生成物を、シリカのフラッシュクロマトグラフィーによって、ＤＣＭ中の、アンモニアを伴う２から６％までのＭｅＯＨの溶出勾配で精製した。純粋な画分を乾燥状態まで蒸発して、（Ｓ）－４－（１－（４－シアノフェニル）－３－ヒドロキシプロピルカルバモイル）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－イルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２６７ｍｇ、４６．４％）を白色の固体として得た。（Ｓ）－４－（１－（４－シアノフェニル）－３－ヒドロキシプロピルカルバモイル）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－イルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２６７ｍｇ、０．５１ｍｍｏｌ）をジオキサン（５．００ｍＬ）中に懸濁し、そしてジオキサン中の４Ｍの塩化水素（０．７６９ｍＬ、２２．１４ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を周囲温度で２時間攪拌した。粗製の生成物をＳＣＸカラムを使用するイオン交換クロマトグラフィーによって精製した。所望の生成物を３．５Ｎのアンモニア／ＭｅＯＨを使用してカラムから溶出し、そして純粋な画分を乾燥状態まで蒸発した。次いで生成物を、分離用ＨＰＬＣ（Ｗａｔｅｒｓ　ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｐｒｅｐ　Ｃ１８　ＯＢＤカラム、５μシリカ、直径２１ｍｍ、長さ１００ｍｍ）によって、溶出剤として水（１％のアンモニアを含有）及びＭｅＣＮの減少する極性の混合物を使用して精製した。所望の化合物を含有する画分を乾燥状態まで蒸発して、（Ｓ）－４－アミノ－Ｎ－（１－（４－シアノフェニル）－３－ヒドロキシプロピル）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボキシアミド（７０．０ｍｇ、１５．１％）を、白色の固体として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００．１３ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　１．３６－１．４７（２Ｈ，ｍ），１．８０－２．０１（４Ｈ，ｍ），２．１７（２Ｈ，ｓ），３．３９（２Ｈ，ｑ），３．５２－３．５９（２Ｈ，ｍ），４．３４－４．４０（２Ｈ，ｍ），４．５８（１Ｈ，ｔ），４．９４（１Ｈ，ｓ），６．５７（１Ｈ，ｄ），７．１５（１Ｈ，ｄ），７．５０（２Ｈ，ｄ），７．７６－７．７９（２Ｈ，ｄ），８．１２（１Ｈ，ｓ），８．５２（１Ｈ，ｓ），１１．６１（１Ｈ，ｓ）．

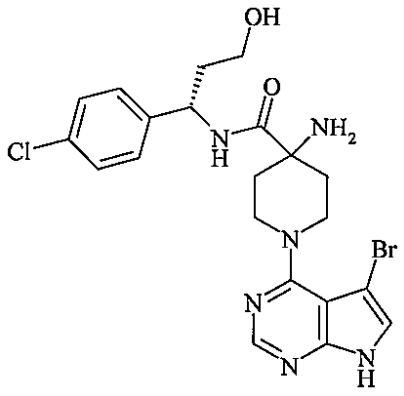
ＭＳ　ｍ／ｅ　MH^+　４２０。

【０１６６】

実施例１９：（Ｓ）－４－アミノ－１－（５－ブロモ－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－Ｎ－（１－（４－クロロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル）ピペリジン－４－カルボキシアミド

【０１６７】

【化３９】



【０１６８】

ＤＩＰＥＡ（０．６７０ｍＬ、３．８５ｍｍｏｌ）を、ブタン－１－オール（６ｍＬ）

中の、（Ｓ）－４－アミノ－Ｎ－（１－（４－クロロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル）ピペリジン－４－カルボキシアミド（中間値４９）（４００ｍｇ、１．２８ｍｍｏｌ）及び５－ブロモ－４－クロロ－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン（中間体５０）（２９８ｍｇ、１．２８ｍｍｏｌ）に加えた。得られた溶液を６０℃で１８時間撹拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）で希釈し、そして水（２５ｍＬ）及び飽和食塩水（２５ｍＬ）で連続して洗浄した。有機層を$MgSO_4$で乾燥し、濾過し、そして蒸発して、粗製の生成物を得た。粗製の生成物を、シリカのフラッシュクロマトグラフィーによって、ＤＣＭ中の、アンモニアを伴う０から６％までのＭｅＯＨの溶出勾配で精製した。次いで生成物を、分離用ＨＰＬＣ（Ｗａｔｅｒｓ　ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｐｒｅｐ　Ｃ１８　ＯＢＤカラム、５μシリカ、直径１９ｍｍ、長さ１００ｍｍ）によって、溶出剤として水（１％のアンモニアを含有）及びＭｅＣＮの減少する極性の混合物を使用して精製した。所望の化合物を含有する画分を乾燥状態まで蒸発し、そしてジエチルエーテルで摩砕して、（Ｓ）－４－アミノ－１－（５－ブロモ－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－Ｎ－（１－（４－クロロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル）ピペリジン－４－カルボキシアミド（７０．０ｍｇ、１０．８％）を、白色の固体として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００．１３ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　１．４１－１．５０（２Ｈ，ｍ），１．８１－１．９２（２Ｈ，ｍ），２．０４－２．２０（４Ｈ，ｍ），３．３７－３．４４（４Ｈ，ｍ），３．９１（２Ｈ，ｔ），４．５４（１Ｈ，ｔ），４．９０（１Ｈ，ｍ），７．３３－７．３８（４Ｈ，ｍ），７．５０（１Ｈ，ｓ），８．２５（１Ｈ，ｓ），８．４７（１Ｈ，ｄ），１２．１８（１Ｈ，ｓ）．

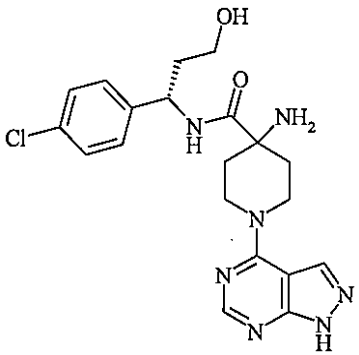
ＭＳ　ｍ／ｅ　MH^+　５１０。

【０１６９】

実施例２０：（Ｓ）－４－アミノ－Ｎ－（１－（４－クロロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル）－１－（１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボキシアミド

【０１７０】

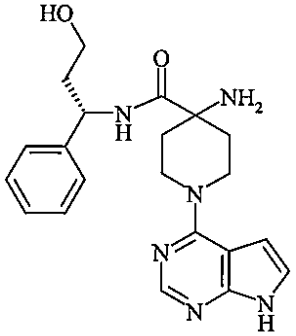
【化４０】



【０１７１】

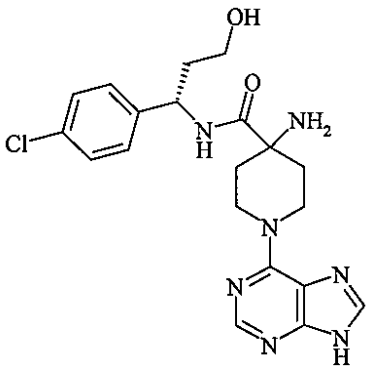
ＤＩＰＥＡ（０．４１９ｍＬ、２．４１ｍｍｏｌ）を、ブタン－１－オール（５ｍＬ）中の、（Ｓ）－４－アミノ－Ｎ－（１－（４－クロロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル）ピペリジン－４－カルボキシアミド（中間体４９）（２５０ｍｇ、０．８０ｍｍｏｌ）及び４－クロロ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン（１２４ｍｇ、０．８０ｍｍｏｌ）に加えた。得られた溶液を６０℃で６時間撹拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）で希釈し、そして水（２５ｍＬ）及び飽和食塩水（２５ｍＬ）で連続して洗浄した。有機層を$MgSO_4$で乾燥し、濾過し、そして蒸発して、粗製の生成物を得た。粗製の生成物を、シリカのフラッシュクロマトグラフィーによって、ＤＣＭ中の、アンモニアを伴う０から６％までのＭｅＯＨの溶出勾配で精製した。純粋な画分を乾燥状態まで蒸発し、そしてジエチルエーテルで摩砕して、（Ｓ）－４－アミノ－Ｎ－（１－（４－クロロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル）－１－（１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボキシアミド（１１２ｍｇ、３２．５％）を、白

色の固体として得た。
１Ｈ　ＮＭＲ（３９９．９ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　１．４９（２Ｈ，ｔ），１．７９－２．０１（４Ｈ，ｍ），３．３９（２Ｈ，ｍ），３．６２（２Ｈ，ｓ），４．４０（２Ｈ，ｓ），４．５７（１Ｈ，ｔ），４．８８（１Ｈ，ｍ），７．３２－７．３８（４Ｈ，ｍ），８．２２（１Ｈ，ｄ），８．２９（１Ｈ，ｓ），８．４５（１Ｈ，ｄ），１３．５２（１Ｈ，ｓ）．
ＭＳ　ｍ／ｅ　ＭＨ$^+$　４３０。
【０１７２】
実施例２１：（Ｓ）－４－アミノ－Ｎ－（３－ヒドロキシ－１－フェニルプロピル）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボキシアミド
【０１７３】
【化４１】



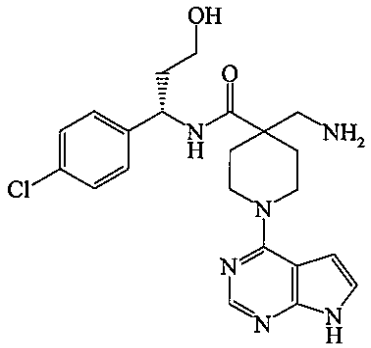
【０１７４】
（Ｓ）－３－アミノ－３－フェニルプロパン－１－オール塩酸塩（２６０ｍｇ、１．３８ｍｍｏｌ）を、ＤＭＡ（５ｍＬ）中の、４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボン酸（中間体２１）（５００ｍｇ、１．３８ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（０．９６７ｍＬ、５．５３ｍｍｏｌ）に一度に加えた。ヘキサフルオロリン酸Ｏ－（７－アザベンゾトリアゾール－１－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルウロニウム（５７９ｍｇ、１．５２ｍｍｏｌ）を加え、そして得られた溶液を２０℃で２４時間攪拌した。反応混合物を乾燥状態まで蒸発し、次いでＥｔＯＡｃ（３００ｍＬ）で希釈し、そして水（５０ｍＬ）及び飽和食塩水（５０ｍＬ）で連続して洗浄した。有機層を$MgSO_4$で乾燥し、濾過し、そして蒸発して、粗製の生成物を得た。粗製の生成物を、シリカのフラッシュクロマトグラフィーによって、ＤＣＭ中の、アンモニアを伴う２から６％までのＭｅＯＨの溶出勾配で精製した。画分を蒸発して、（Ｓ）－４－（３－ヒドロキシ－１－フェニルプロピルカルバモイル）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－イルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（３３４ｍｇ、４８．８％）を白色の固体として得た。この生成物（３３４ｍｇ、０．６７ｍｍｏｌ）をジオキサン（５．００ｍＬ）中に懸濁し、そしてジオキサン中の４Ｍの塩化水素（０．９６１ｍＬ、２７．６７ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を周囲温度で２時間攪拌した。粗製の生成物をＳＣＸカラムを使用するイオン交換クロマトグラフィーによって精製した。所望の生成物を３．５Ｎのアンモニア／ＭｅＯＨを使用してカラムから溶出し、そして純粋な画分を乾燥状態まで蒸発した。得られたゴム状物をＥｔＯＡｃで摩砕して、固体を得て、これを濾過によって収集し、そして真空下で乾燥して、（Ｓ）－４－アミノ－Ｎ－（３－ヒドロキシ－１－フェニルプロピル）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボキシアミド（９３ｍｇ、１７．０％）を、オフホワイト色の固体として得た。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００．１３ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　１．４４（２Ｈ，ｔ），１．８２－２．０３（４Ｈ，ｍ），３．３７（２Ｈ，ｔ），３．５０－３．５８（２Ｈ，ｍ），４．４０（２Ｈ，ｔ），４．４９（１Ｈ，ｔ），４．９０（１Ｈ，ｄ），６．５８（１

Ｈ，ｓ），７．１５（１Ｈ，ｔ），７．２１－７．２３（１Ｈ，ｍ），７．３０－７．３１（４Ｈ，ｍ），８．１２（１Ｈ，ｓ），８．４１（１Ｈ，ｄ），１１．６２（１Ｈ，ｓ）．
ＭＳ　ｍ／ｅ　MH^+　３９５。
【０１７５】
実施例２２：（Ｓ）－４－アミノ－Ｎ－（１－（４－クロロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル）－１－（９Ｈ－プリン－６－イル）ピペリジン－４－カルボキシアミド
【０１７６】
【化４２】



【０１７７】
ＤＩＰＥＡ（０．３３５ｍＬ、１．９２ｍｍｏｌ）を、ブタン－１－オール（４ｍＬ）中の、（Ｓ）－４－アミノ－Ｎ－（１－（４－クロロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル）ピペリジン－４－カルボキシアミド（中間体４９）（２００ｍｇ、０．６４ｍｍｏｌ）及び６－クロロ－９Ｈ－プリン（９９ｍｇ、０．６４ｍｍｏｌ）に加えた。得られた溶液を６０℃で１８時間撹拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）で希釈し、そして水（２５ｍＬ）及び飽和食塩水（２５ｍＬ）で連続して洗浄した。有機層を$MgSO_4$で乾燥し、濾過し、そして蒸発して、粗製の生成物を得た。粗製の生成物を、シリカのフラッシュクロマトグラフィーによって、ＤＣＭ中の、アンモニアを伴う０から６％までのＭｅＯＨの溶出勾配で精製した。純粋な画分を乾燥状態まで蒸発して、（Ｓ）－４－アミノ－Ｎ－（１－（４－クロロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル）－１－（９Ｈ－プリン－６－イル）ピペリジン－４－カルボキシアミド（１４１ｍｇ、５１．１％）を、白色の固体として得た。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００．１３ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　１．４２（２Ｈ，ｔ），１．７８－２．００（４Ｈ，ｍ），３．３４－３．４１（２Ｈ，ｍ），３．６１（２Ｈ，ｓ），４．５３（１Ｈ，ｔ），４．８８（１Ｈ，ｄ），５．０２（２Ｈ，ｓ），７．３０－７．３９（４Ｈ，ｍ），８．０８（１Ｈ，ｓ），８．１７－８．２２（１Ｈ，ｓ），８．４２（１Ｈ，ｄ），１３．０２（１Ｈ，ｓ）．
ＭＳ　ｍ／ｅ　MH^+　４３０。
【０１７８】
実施例２３：（Ｓ）－４－（アミノメチル）－Ｎ－（１－（４－クロロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボキシアミド
【０１７９】

【化４３】



【０１８０】

（Ｓ）－３－アミノ－３－（４－クロロフェニル）プロパン－１－オール（中間体４７）（２４７ｍｇ、１．３３ｍｍｏｌ）を、ＤＭＡ（６ｍＬ）中の、４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）メチル）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボン酸（中間体１２）（５００ｍｇ、１．３３ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（０．６９８ｍＬ、４．００ｍｍｏｌ）に一度に加えた。ヘキサフルオロリン酸Ｏ－（７－アザベンゾトリアゾール－１－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルウロニウム（５５７ｍｇ、１．４７ｍｍｏｌ）を加え、そして得られた溶液を２０℃で２時間、次いで２０℃で１８時間撹拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）で希釈し、そして水（２０ｍＬ）及び飽和食塩水（２０ｍＬ）で連続して洗浄した。有機層を$MgSO_4$で乾燥し、濾過し、そして蒸発して、粗製の生成物を得た。粗製の生成物を、シリカのフラッシュクロマトグラフィーによって、ＤＣＭ中の、アンモニアを伴う２から６％までの溶出勾配で精製した。純粋な画分を乾燥状態まで蒸発して、（Ｓ）－（４－（１－（４－クロロフェニル）－３－ヒドロキシプロピルカルバモイル）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－イル）メチルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（４２８ｍｇ、５９．２％）を無色のゴム状物として得た。この生成物（４２８ｍｇ）をジオキサン（６．００ｍＬ）中に溶解し、そしてジオキサン中の４Ｍの塩化水素（０．９２５ｍＬ、２６．６４ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を周囲温度で２時間撹拌した。粗製の生成物をＳＣＸカラムを使用するイオン交換クロマトグラフィーによって精製した。所望の生成物を３．５Ｎのアンモニア／ＭｅＯＨを使用してカラムから溶出し、そして純粋な画分を乾燥状態まで蒸発した。粗製の生成物を、分離用ＨＰＬＣ（Ｗａｔｅｒｓ　ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｐｒｅｐ　Ｃ１８　ＯＢＤカラム、５μｍシリカ、直径１９ｍｍ、長さ１００ｍｍ）によって、溶出剤として水（１％のアンモニアを含有）及びＭｅＣＮの減少する極性の混合物を使用して精製した。所望の化合物を含有する画分を乾燥状態まで蒸発して、（Ｓ）－４－（アミノメチル）－Ｎ－（１－（４－クロロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボキシアミド（１９２ｍｇ、３２．５％）を、白色の乾燥したフィルム状物として得た・

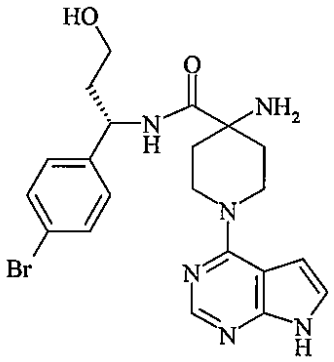
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００．１３ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　１．４５－１．４７（２Ｈ，ｍ），１．７９－１．８４（１Ｈ，ｍ），１．８９－１．９９（１Ｈ，ｍ），２．０９（２Ｈ，ｓ），２．６７（２Ｈ，ｓ），３．３６－３．４２（４Ｈ，ｍ），４．２５（２Ｈ，ｄ），４．５７（１Ｈ，ｓ），５．０１（１Ｈ，ｄ），６．５５（１Ｈ，ｓ），７．１４（１Ｈ，ｓ），７．３３－７．３６（４Ｈ，ｍ），８．１１（１Ｈ，ｓ），８．４４（１Ｈ，ｄ），１１．６１（１Ｈ，ｓ）．

ＭＳ　ｍ／ｅ　MH^+　４４３。

【０１８１】

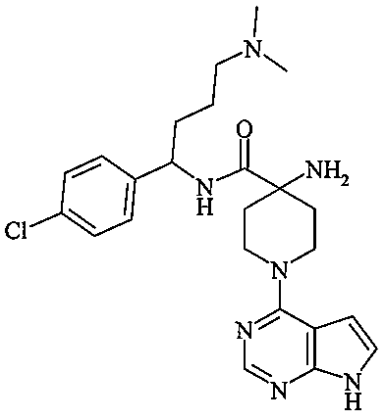
実施例２４：（Ｓ）－４－アミノ－Ｎ－（１－（４－ブロモフェニル）－３－ヒドロキシプロピル）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボキシアミド

【０１８２】
【化４４】



【０１８３】
（Ｓ）－３－アミノ－３－（４－ブロモフェニル）プロパン－１－オール（中間体５１）（１９１ｍｇ、０．８３ｍｍｏｌ）を、ＤＭＡ（５ｍＬ）中の、４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボン酸（中間体１）（３００ｍｇ、０．８３ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（０．４３５ｍＬ、２．４９ｍｍｏｌ）に一度に加えた。ヘキサフルオロリン酸Ｏ－（７－アザベンゾトリアゾール－１－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルウロニウム（３４７ｍｇ、０．９１ｍｍｏｌ）を加え、そして得られた溶液を２０℃で２４時間撹拌した。反応混合物を乾燥状態まで蒸発し、次いでＥｔＯＡｃ（３００ｍＬ）で希釈し、そして水（５０ｍＬ）及び飽和食塩水（５０ｍＬ）で連続して洗浄した。有機層を$MgSO_4$で乾燥し、濾過し、そして蒸発して、粗製の生成物を得た。粗製の生成物を、シリカのフラッシュクロマトグラフィーによってＤＣＭ中の、アンモニアを伴う２から６％までのＭｅＯＨの溶出勾配で精製した。画分を蒸発して、（Ｓ）－４－（１－（４－ブロモフェニル）－３－ヒドロキシプロピルカルバモイル）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－イルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２１２ｍｇ、４４．５％）を白色の固体として得た。この生成物（２１２ｍｇ、０．３６ｍｍｏｌ）をジオキサン（５．００ｍＬ）中に溶解し、そしてジオキサン中の４Ｍの塩化水素（０．５７７ｍＬ、１６．６ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を周囲温度で２時間攪拌した。粗製の生成物をＳＣＸカラムを使用するイオン交換クロマトグラフィーによって精製した。所望の生成物を３．５Ｎのアンモニア／ＭｅＯＨを使用してカラムから溶出し、そして純粋な画分を乾燥状態まで蒸発した。次いで生成物を、分離用ＨＰＬＣ（Ｗａｔｅｒｓ　ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｐｒｅｐ　Ｃ１８　ＯＢＤカラム、５μｍシリカ、直径１９ｍｍ、長さ１００ｍｍ）によって、溶出剤として水（１％のアンモニアを含有）及びＭｅＣＮの減少する極性の混合物を使用して精製した。所望の化合物を含有する画分を乾燥状態まで蒸発して、（Ｓ）－４－アミノ－Ｎ－（１－（４－ブロモフェニル）－３－ヒドロキシプロピル）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボキシアミド（５１．０ｍｇ、１３．０％）を、白色の固体として得た。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００．１３ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　１．３８－１．４６（２Ｈ，ｍ），１．７９－２．０１（４Ｈ，ｍ），２．１５（２Ｈ，ｓ），３．３７（２Ｈ，ｑ），３．５１－３．５８（２Ｈ，ｍ），４．３７（２Ｈ，ｔ），４．５２（１Ｈ，ｔ），４．８６（１Ｈ，ｄ），６．５７（１Ｈ，ｄ），７．１５（１Ｈ，ｄ），７．２７（２Ｈ，ｄ），７．４８－７．５１（２Ｈ，ｍ），８．１２（１Ｈ，ｓ），８．４２（１Ｈ，ｄ），１１．６２（１Ｈ，ｓ）．
ＭＳ　ｍ／ｅ　MH^+　４７３。
【０１８４】
実施例２５：４－アミノ－Ｎ－（１－（４－クロロフェニル）－４－（ジメチルアミノ）ブチル）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボキシアミド

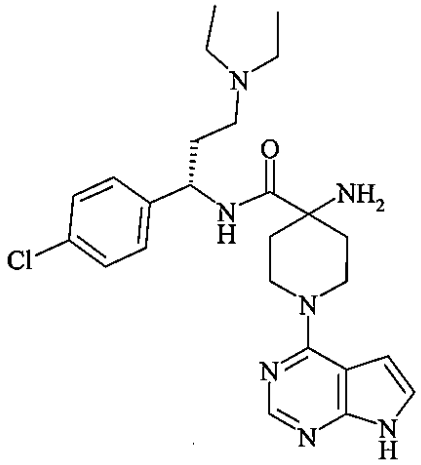
【０１８５】
【化４５】



【０１８６】
１－（４－クロロフェニル）－Ｎ４，Ｎ４－ジメチルブタン－１，４－ジアミン（中間体５７）（３３０ｍｇ、１．４６ｍｍｏｌ）を、ＤＭＡ（５ｍＬ）中の、４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボン酸（中間体１）（５２６ｍｇ、１．４６ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（０．７６３ｍＬ、４．４７ｍｍｏｌ）に一度に加えた。ヘキサフルオロリン酸Ｏ－（７－アザベンゾトリアゾール－１－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルウロニウム（６０９ｍｇ、１．６０ｍｍｏｌ）を加え、そして得られた溶液を５０℃で２時間撹拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃ（２５ｍＬ）で希釈し、そして水（２０ｍＬ）及び飽和食塩水（２０ｍＬ）で連続して洗浄した。有機層を$MgSO_4$で乾燥し、濾過し、そして蒸発して、粗製の生成物を得た。この粗製の生成物を、シリカのフラッシュクロマトグラフィーによってイソヘキサン中の、アンモニアを伴う５から１０％までのＭｅＯＨの溶出勾配で精製した。純粋な画分を乾燥状態まで蒸発して、４－（１－（４－クロロフェニル）－４－（ジメチルアミノ）ブチルカルバモイル）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－イルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（４２３ｍｇ、５１．０％）を無色のゴム状物として得た。４－（１－（４－クロロフェニル）－４－（ジメチルアミノ）ブチルカルバモイル）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－イルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（４２３ｍｇ、０．７４ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（５．００ｍＬ）中に溶解し、そしてＴＦＡ（１ｍＬ）を加えた。反応物を周囲温度で２時間撹拌した。粗製の生成物をＳＣＸカラムを使用するイオン交換クロマトグラフィーによって精製した。所望の生成物を３．５Ｎのアンモニア／ＭｅＯＨを使用してカラムから溶出し、そして純粋な画分を乾燥状態まで蒸発して、粗製の生成物を得て、これをジエチルエーテルで摩砕して、４－アミノ－Ｎ－（１－（４－クロロフェニル）－４－（ジメチルアミノ）ブチル）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボキシアミド（２４５ｍｇ、３５．８％）を、白色の固体として得た。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００．１３ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　１．２６－１．３３（２Ｈ，ｍ），１．３８－１．４７（２Ｈ，ｍ），１．６５－１．７５（２Ｈ，ｍ），１．８７－２．０１（２Ｈ，ｍ），２．０８（６Ｈ，ｓ），２．１８（２Ｈ，ｔ），３．５０－３．５８（２Ｈ，ｍ），４．３５－４．４１（２Ｈ，ｍ），４．７３（１Ｈ，ｍ），６．５７（１Ｈ，ｄ），７．１４－７．１６（１Ｈ，ｍ），７．３２－７．３７（４Ｈ，ｍ），８．１２（１Ｈ，ｓ），８．３１（１Ｈ，ｄ），１１．６２（１Ｈ，ｓ）．
ＭＳ　ｍ／ｅ　MH^+　４７０。

【０１８７】
実施例２６：（Ｓ）－４－アミノ－Ｎ－（１－（４－クロロフェニル）－３－（ジエチルアミノ）プロピル）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボキシアミド

【０１８８】
【化４６】



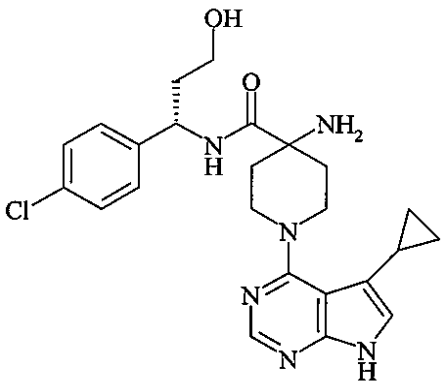
【０１８９】
（Ｓ）－１－（４－クロロフェニル）－Ｎ３，Ｎ３－ジエチルプロパン－１，３－ジアミン（中間体６０）（１１９ｍｇ、０．４９ｍｍｏｌ）を、ＤＭＡ（５ｍＬ）中の、４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボン酸（中間体１）（１７９ｍｇ、０．４９ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（０．２５９ｍＬ、１．４８ｍｍｏｌ）に一度に加えた。ヘキサフルオロリン酸Ｏ－（７－アザベンゾトリアゾール－１－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルウロニウム（２０７ｍｇ、０．５４ｍｍｏｌ）を加え、そして得られた溶液を５０℃で２時間撹拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃ（２５ｍＬ）で希釈し、そして水（２０ｍＬ）及び飽和食塩水（２０ｍＬ）で連続して洗浄した。有機層を$MgSO_4$で乾燥し、濾過し、そして蒸発して粗製の生成物を得た。粗製の生成物を、シリカのフラッシュクロマトグラフィーによって、ＤＣＭ中の、アンモニアを伴う５から１０％までのＭｅＯＨの溶出勾配で精製した。純粋な画分を乾燥状態まで蒸発して、（Ｓ）－４－（１－（４－クロロフェニル）－３－（ジエチルアミノ）プロピルカルバモイル）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－イルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１８９ｍｇ、６５．５％）を無色のゴム状物として得た。（Ｓ）－４－（１－（４－クロロフェニル）－３－（ジエチルアミノ）プロピルカルバモイル）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－イルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１８９ｍｇ、０．３３ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（５．００ｍＬ）中に溶解し、そしてＴＦＡ（１ｍＬ）を加えた。反応物を周囲温度で２時間攪拌した。粗製の生成物をＳＣＸカラムを使用するイオン交換クロマトグラフィーによって精製した。所望の生成物を７Ｎのアンモニア／ＭｅＯＨを使用してカラムから溶出し、そして純粋な画分を乾燥状態まで蒸発して、粗製の生成物を得て、これをジエチルエーテルで摩砕して、（Ｓ）－４－アミノ－Ｎ－（１－（４－クロロフェニル）－３－（ジエチルアミノ）プロピル）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボキシアミド（７０．０ｍｇ、２９．３％）を、白色の泡状物として得た。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００．１３ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　０．９４（６Ｈ，ｄ），１．４２－１．４９（２Ｈ，ｍ），１．８６－２．０１（４Ｈ，ｍ），２．４３（２Ｈ，ｍ），３．５１－３．５９（２Ｈ，ｍ），４．３７－４．４３（２Ｈ，ｍ），４．８４（１Ｈ，ｔ），６．５８（１Ｈ，ｄ），７．１５－７．１６（１Ｈ，ｄ），７．３２－７．３８（４Ｈ，ｍ），８．１２（１Ｈ，ｓ），８．５９（１Ｈ，ｓ），１１．６３（１Ｈ，ｓ）．
ＭＳ　ｍ／ｅ　MH^+　４８４。

【０１９０】
実施例２７：（Ｓ）－４－アミノ－Ｎ－（１－（４－クロロフェニル）－３－ヒドロキ

シプロピル）－１－（５－シクロプロピル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボキシアミド

【０１９１】

【化４７】



【０１９２】

ジオキサン中の４Ｍの塩化水素（０．９２３ｍＬ、３．６９ｍｍｏｌ）を、ジオキサン（２５ｍＬ）中の、（Ｓ）－４－（１－（４－クロロフェニル）－３－ヒドロキシプロピルカルバモイル）－１－（５－シクロプロピル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－イルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（中間体６５）（４２０ｍｇ、０．７４ｍｍｏｌ）に加えた。得られた溶液を周囲温度で２時間攪拌した。反応混合物をメタノール中に溶解し、そしてＳＣＸカラムを使用するイオン交換クロマトグラフィーによって精製した。所望の生成物を、３．５Ｎのアンモニア／ＭｅＯＨを使用してカラムから溶出し、そして純粋な画分を乾燥状態まで蒸発した。次いで生成物を、分離用ＬＣＭＳ（Ｗａｔｅｒｓ　ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｐｒｅｐ　Ｃ１８　ＯＢＤカラム、５μシリカ、直径１９ｍｍ、長さ１００ｍｍ）によって、溶出剤として水（１％のアンモニアを含有）及びＭｅＣＮの減少する極性の混合物を使用して精製した。所望の化合物を含有する画分を乾燥状態まで蒸発して、（Ｓ）－４－アミノ－Ｎ－（１－（４－クロロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル）－１－（５－シクロプロピル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボキシアミド（２５．０ｍｇ、７．２％）を、白色の固体として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００．１３ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　０．６６－０．７０（２Ｈ，ｍ），０．８６－０．９１（２Ｈ，ｍ），１．４１－１．５０（２Ｈ，ｍ），１．８１－２．１３（５Ｈ，ｍ），３．３５－３．４３（４Ｈ，ｍ），３．９９－４．０７（２Ｈ，ｍ），４．５４（１Ｈ，ｔ），４．９０（１Ｈ，ｄ），６．９０（１Ｈ，ｓ），７．３２－７．３８（４Ｈ，ｍ），８．１８（１Ｈ，ｓ），８．４７（１Ｈ，ｄ），１１．４６（１Ｈ，ｓ）．

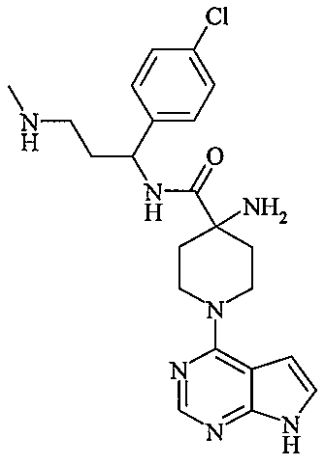
ＭＳ　ｍ／ｅ　ＭＨ$^{+}$　４７０。

【０１９３】

実施例２８：４－アミノ－Ｎ－（１－（４－クロロフェニル）－３－（メチルアミノ）プロピル）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボキシアミド

【０１９４】

【化４８】



【０１９５】

塩化水素（ジオキサン中の４Ｍ、０．４６１ｍＬ、１．８４ｍｍｏｌ）を、ＤＣＭ（３ｍＬ）及びメタノール（１ｍＬ）の混合物中の、４－（１－（４－クロロフェニル）－３－（メチルアミノ）プロピルカルバモイル）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－イルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（中間体６８）（１０ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）に２２℃で加えた。得られた溶液を２２℃で２時間攪拌した。混合物を蒸発し、そして残渣をＳＣＸカラムを使用するイオン交換クロマトグラフィーによって精製した。所望の生成物を、ＤＣＭ中の３０％の（ＭｅＯＨ中の２ＭのNH_3）を使用してカラムから溶出し、そして純粋な画分を乾燥状態まで蒸発して、４－アミノ－Ｎ－（１－（４－クロロフェニル）－３－（メチルアミノ）プロピル）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボキシアミド（７ｍｇ、８６％）を、無色のゴム状物として得た。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（３９９．９０２ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ １．４４（２Ｈ，ｍ），１．８３（２Ｈ，ｄｔ），１．８７－２．０１（２Ｈ，ｍ），２．１５（２Ｈ，ｍ），２．２５（２Ｈ，ｂｒ．ｓ），２．４２（２Ｈ，ｍ），３．５６（２Ｈ，ｍ），４．３８（２Ｈ，ｍ），４．８４（１Ｈ，ｂｒ．ｓ），６．５８（１Ｈ，ｄ），７．１６（１Ｈ，ｄ），７．３２－７．３８（４Ｈ，ｍ），８．１３（１Ｈ，ｓ），８．５７（１Ｈ，ｓ），１１．６３（１Ｈ，ｓ）．

ＭＳ ｍ／ｅ MH^+ ４４２．４。

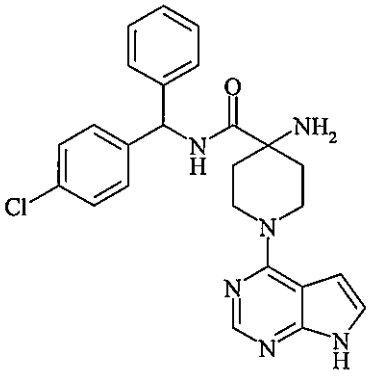
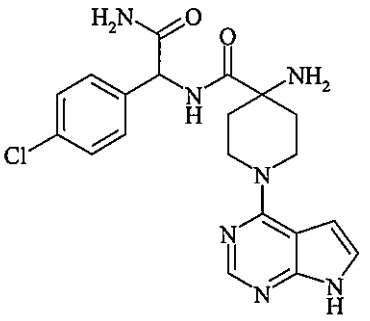
【０１９６】

以下の表Ａに記載した本発明の化合物は、実施例２に記載したものと類似の方法を使用して適当な出発物質から製造した。

表Ａ

【０１９７】

【表１】

番号	化合物名	構造	NMR / MS
29	４－アミノ－Ｎ－［（４－クロロフェニル）（フェニル）メチル］－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボキシアミド		1H NMR (399.902 MHz, DMSO) δ 11.65 (1H, s), 8.76 (1H, s), 8.13 (1H, s), 7.42 - 7.25 (9H, m), 7.17 - 7.15 (1H, m), 6.60 - 6.58 (1H, m), 6.07 (1H, s), 4.45 - 4.39 (2H, m), 3.59 - 3.51 (2H, m), 2.34 - 2.27 (2H, m), 2.02 - 1.93 (2H, m), 1.52 - 1.46 (2H, m) m/z (ESI+) (M+H)+ = 461; HPLC t_R = 2.21 分.
30	４－アミノ－Ｎ－［２－アミノ－１－（４－クロロフェニル）－２－オキソエチル］－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボキシアミド		1H NMR (399.902 MHz, DMSO) δ 11.65 (1H, s), 8.92 (1H, s), 8.13 (1H, s), 7.80 (1H, s), 7.45 - 7.39 (4H, m), 7.29 (1H, s), 7.17 - 7.15 (1H, m), 6.58 - 6.57 (1H, m), 5.30 (1H, s), 4.48 - 4.38 (2H, m), 3.55 - 3.46 (2H, m), 2.43 (2H, s), 2.03 - 1.94 (1H, m), 1.90 - 1.82 (1H, m), 1.49 - 1.39 (2H, m) m/z (ESI+) (M+H)+ = 428; HPLC t_R = 1.45 分.

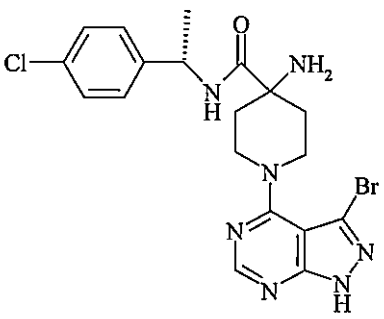
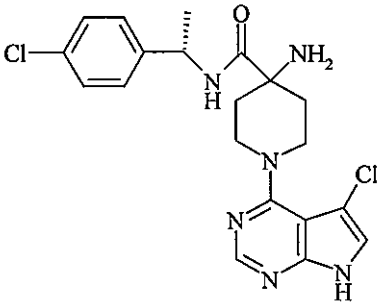
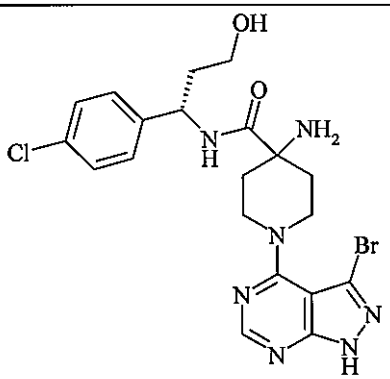
【０１９８】

以下の表Ｂに記載した本発明の化合物は、実施例９、別法経路１に記載したものと類似の方法を使用して適当な出発物質から製造した。

表Ｂ

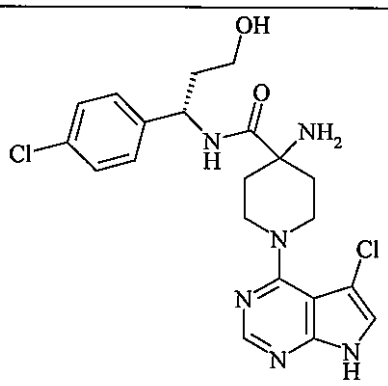
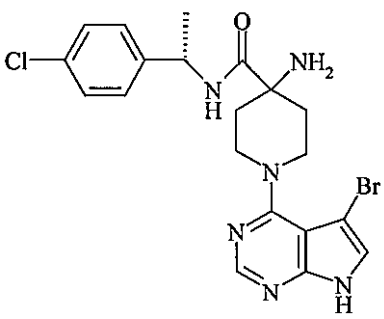
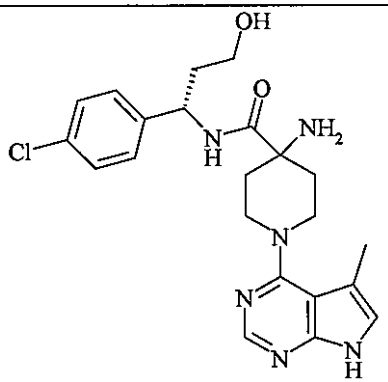
【０１９９】

【表２ａ】

番号.	化合物名	構造	NMR / MS
31	４－アミノ－１－（３－ブロモ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル）－Ｎ－［（１Ｓ）－１－（４－クロロフェニル）エチル］ピペリジン－４－カルボキシアミド		MS: m/z (ESI+) (M+H)+ = 480; HPLC tR = 1.34 分.
32	４－アミノ－Ｎ－［（１Ｓ）－１－（４－クロロフェニル）エチル］－１－（５－クロロ－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボキシアミド		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 1.39 (3H, d), 1.42 – 1.51 (2H, m), 1.98 – 2.18 (4H, m), 3.36 – 3.48 (2H, m), 3.90 – 4.03 (2H, m), 4.82 – 4.96 (1H, m), 7.31 – 7.41 (4H, m), 7.45 (1H, s), 8.23 (1H, s), 8.34 (1H, d), 11.98 – 12.18 (1H, m). MS: m/z (ESI+) (M+H)+ = 433; HPLC tR = 1.96 分.
33	４－アミノ－１－（３－ブロモ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル）－Ｎ－［（１Ｓ）－１－（４－クロロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］ピペリジン－４－カルボキシアミド		1H NMR (400.13 MHz, DMSO-d6) δ 1.45 - 1.53 (2H, m), 1.81 - 1.94 (2H, m), 1.98 - 2.14 (2H, m), 3.38 (2H, m), 3.55 - 3.62 (2H, m), 4.17 - 4.23 (2H, m), 4.54 (1H, t), 4.90 (1H, d), 7.32 - 7.38 (4H, m), 8.29 (1H, s), 8.46 (1H, d)MS m/e MH+ 510

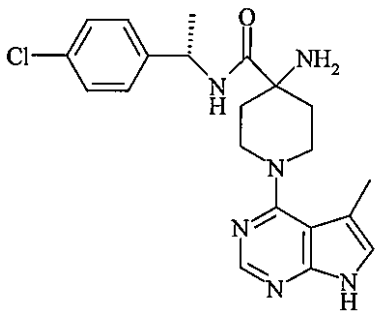
【０２００】

【表２ｂ】

34	４－アミノ－Ｎ－［（１Ｓ）－１－（４－クロロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－１－（５－クロロ－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボキシアミド		1H NMR (399.9 MHz, DMSO-d6) δ 1.42 - 1.50 (2H, m), 1.82 - 1.92 (2H, m), 2.01 - 2.15 (2H, m), 3.39 - 3.46 (4H, m), 3.93 - 3.99 (2H, m), 4.59 (1H, t), 4.90 (1H, m), 7.33 - 7.39 (4H, m), 7.47 (1H, s), 8.25 (1H, s), 8.52 (1H, d), 12.14 (1H, s) MS m/e MH+ 463
35	４－アミノ－１－（５－ブロモ－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－Ｎ－［（１Ｓ）－１－（４－クロロフェニル）エチル］ピペリジン－４－カルボキシアミド		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 1.38 (3H, d), 1.42 – 1.52 (2H, m), 2.02 – 2.23 (4H, m), 3.40 – 3.45 (2H, m), 3.85 – 3.99 (2H, m), 4.80 – 4.97 (1H, m), 7.33 – 7.40 (4H, m), 7.51 (1H, s), 8.26 (1H, s), 8.33 (1H, d), 12.11 – 12.28 (1H, m). MS: m/z (ESI+) (M+H)+ = 479; HPLC tR = 2.08 分
36	４－アミノ－Ｎ－［（１Ｓ）－１－（４－クロロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－１－（５－メチル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボキシアミド		1H NMR (399.9 MHz, DMSO-d6) δ 1.41 - 1.49 (2H, m), 1.79 - 2.13 (6H, m), 2.34 (3H, s), 3.38 - 3.42 (2H, m), 3.73 (2H, t), 4.59 (1H, t), 4.90 - 4.93 (1H, m), 7.05 (1H, s), 7.31 - 7.41 (4H, m), 8.19 (1H, s), 8.50 (1H, d), 11.50 (1H, s) MS m/e MH+ 443

【０２０１】

【表２ｃ】

37	４－アミノ－Ｎ－［（１Ｓ）－１－（４－クロロフェニル）エチル］－１－（５－メチル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボキシアミド		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 1.39 (3H, d), 1.41 – 1.54 (2H, m), 1.96 – 2.17 (4H, m), 2.34 (3H, s), 3.31 – 3.43 (2H, m), 3.65 – 3.84 (2H, m), 4.81 – 4.97 (1H, m), 7.03 (1H, s), 7.30 – 7.44 (4H, m), 8.18 (1H, s), 8.34 (1H, d), 11.45 (1H, s). MS: m/z (ESI+) (M+H)+ = 413; HPLC tR = 1.41 分.

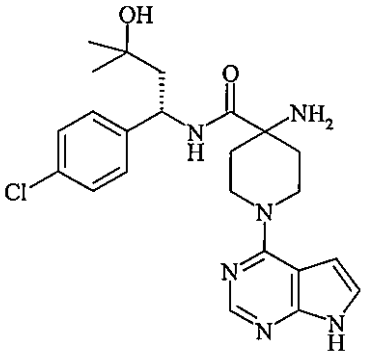
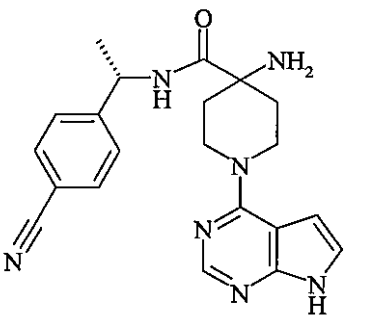
【０２０２】

以下の表Ｃに記載した本発明の化合物は、実施例９、別法経路２に記載したものと類似の方法を使用して適当な出発物質から製造した。

表Ｃ

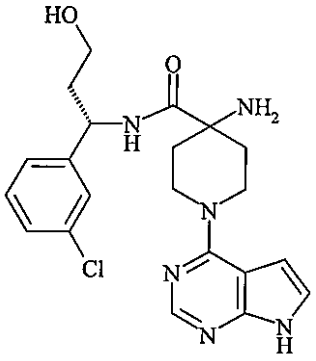
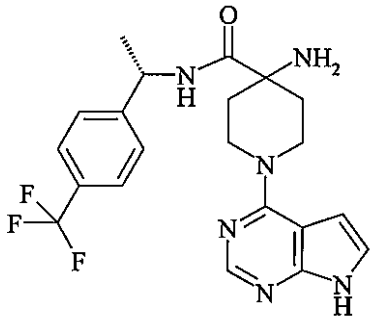
【０２０３】

【表３ａ】

番号	化合物名	構造	NMR / MS
38*	４－アミノ－Ｎ－［（１Ｓ）－１－（４－クロロフェニル）－３－ヒドロキシ－３－メチルブチル］－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボキシアミド		1H NMR (399.902 MHz, DMSO-d6) δ 1.10 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.54 - 1.63 (m, 2H), 1.66 - 1.71 (m, 1H), 1.92 - 1.99 (m, 1H), 2.05 - 2.16 (m, 2H), 3.49 - 3.60 (m, 2H), 4.41 - 4.49 (m, 2H), 4.96 (dd, 1H), 6.61 (d, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.29 - 7.35 (m, 4H), 8.15 (s, 1H), 8.62 (d, 1H), 11.64 (s, 1H) m/z (ES+) (M+H)+ = 457.22
39	４－アミノ－Ｎ－［（１Ｓ）－１－（４－シアノフェニル）エチル］－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボキシアミド		1H NMR (400.13 MHz, DMSO-d6) δ 1.40 (3H, d), 1.51 (2H, d), 1.93 - 2.08 (2H, m), 3.52 - 3.58 (2H, m), 4.39 - 4.45 (2H, m), 4.94 (1H, t), 6.59 (1H, d), 7.16 - 7.17 (1H, d), 7.51 (2H, d), 7.78 (2H, d), 8.13 (1H, s), 8.47 (1H, d), 11.64 (1H, s) MS m/e MH+ 390

【０２０４】

【表３ｂ】

40	４－アミノ－Ｎ－［（１Ｓ）－１－（３－クロロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボキシアミド		1H NMR (400.13 MHz, DMSO-d6) δ 1.44 (2H, t), 1.81 - 2.03 (4H, m), 3.35 - 3.40 (2H, m), 3.50 - 3.58 (2H, m), 4.35 - 4.42 (2H, m), 4.54 (1H, t), 4.89 (1H, d), 6.58 (1H, m), 7.14 - 7.16 (1H, m), 7.26 - 7.28 (2H, m), 7.32 - 7.36 (2H, m), 8.12 (1H, s), 8.46 (1H, d), 11.62 (1H, s) MS m/e MH+ 429
41	４－アミノ－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－Ｎ－｛（１Ｓ）－１－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝ピペリジン－４－カルボキシアミド		1H NMR (400.13 MHz, DMSO-d6) δ 1.41 (3H, d), 1.50 (2H, d), 1.93 - 2.06 (2H, m), 3.52 - 3.58 (2H, m), 4.39 - 4.44 (2H, m), 4.95 (1H, t), 6.59 (1H, d), 7.15 - 7.17 (1H, d), 7.54 (2H, d), 7.67 (2H, d), 8.13 (1H, s), 8.46 (1H, d), 11.64 (1H, s) MS m/e MH+ 433

*実施例９、別法経路２に記載したものと同一のＨＡＴＵカップリング方法論によって製造し、そして実施例８のために記載したものと同一の方法論を使用してＴＦＡで脱保護した。

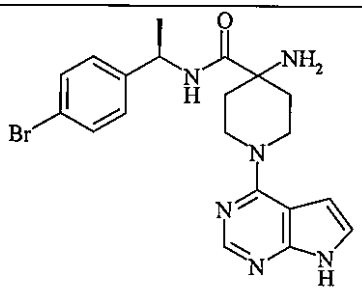
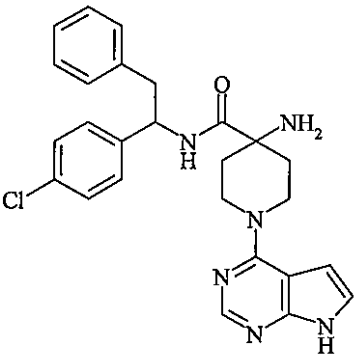
【０２０５】

以下の表Ｄに記載した本発明の化合物は、実施例１６に記載したものと類似の方法を使用して適当な出発物質から製造した。

表Ｄ

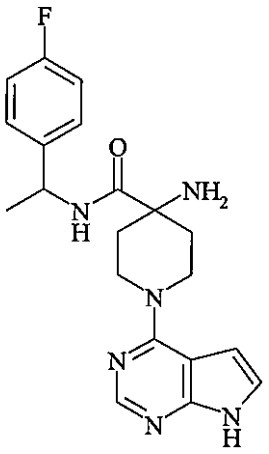
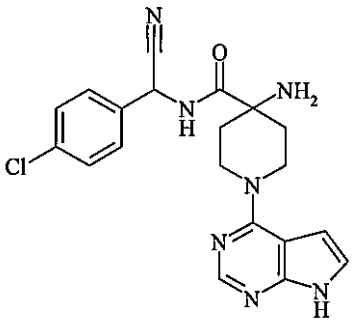
【０２０６】

【表４ａ】

番号.	化合物名	構造	NMR / MS
42	４－アミノ－Ｎ－［（１Ｒ）－１－（４－ブロモフェニル）エチル］－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボキシアミド		1H NMR (400.13 MHz, DMSO-d6) δ 1.37 (3H, d), 1.39 - 1.47 (2H, m), 1.85 - 2.02 (2H, m), 2.18 (2H, s), 3.50 - 3.58 (2H, m), 4.33 - 4.43 (2H, m), 4.80 - 4.88 (1H, s), 6.57 - 6.59 (1H, m), 7.14 - 7.16 (1H, m), 7.27 - 7.29 (2H, m), 7.48 - 7.51 (2H, m), 8.12 (1H, s), 8.30 (1H, d), 11.62 (1H, s) MH+ = 443 RT = 1.69 分
43	４－アミノ－Ｎ－［１－（４－クロロフェニル）－２－フェニルエチル］－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボキシアミド		1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 1.21 – 1.42 (2H, m), 1.72 – 1.94 (2H, m), 2.98 – 3.10 (2H, m), 3.44 – 3.62 (2H, m), 4.13 – 4.23 (1H, m), 4.24 – 4.35 (1H, m), 4.98 – 5.12 (1H, m), 6.54 (1H, d), 7.12 – 7.29 (6H, m), 7.32 – 7.44 (4H, m), 8.12 (1H, s), 8.44 (1H, d), 11.63 (1H, s) MH+ = 475 RT = 2.31 分

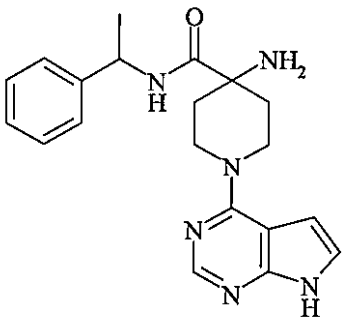
【０２０７】

【表４ｂ】

44	４－アミノ－Ｎ－［１－（４－フルオロフェニル）エチル］－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボキシアミド		1H NMR (400.13 MHz, DMSO-d6) δ 1.38 (3H, d), 1.40 - 1.46 (2H, m), 1.87 - 1.91 (1H, m), 1.96 - 2.01 (1H, m), 2.16 (2H, s), 3.50 - 3.58 (2H, m), 4.35 - 4.43 (2H, m), 4.84 - 4.92 (1H, m), 6.57 - 6.58 (1H, m), 7.10 - 7.15 (3H, m), 7.34 - 7.37 (2H, m), 8.12 (1H, s), 8.28 (1H, d), 11.62 (1H, s) MH+ = 383 RT = 1.47 分
45	４－アミノ－Ｎ－［（４－クロロフェニル）（シアノ）メチル］－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボキシアミド		1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 1.42 – 1.58 (3H, m), 1.84 – 2.04 (2H, m), 3.49 – 3.64 (2H, m), 4.30 – 4.44 (2H, m), 6.16 (1H, s), 6.57 – 6.63 (1H, m), 7.13 – 7.19 (1H, m), 7.46 – 7.55 (4H, m), 8.13 (1H, s), 11.64 (1H, s) MH+ = 410 RT = 1.79 分

【０２０８】

【表４ｃ】

46	４－アミノ－Ｎ－（１－フェニルエチル）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボキシアミド		1H NMR (400.13 MHz, DMSO-d6) δ 1.38 (3H, d), 1.89 - 2.03 (2H, m), 2.17 (2H, s), 3.50 - 3.57 (2H, m), 4.37 - 4.43 (2H, m), 4.84 - 4.92 (1H, m), 6.57 - 6.58 (1H, m), 7.15 (1H, dd), 7.19 - 7.26 (1H, m), 7.31 - 7.32 (4H, m), 8.12 (1H, s), 8.28 (1H, d), 11.62 (1H, s) MH+ = 365 RT = 1.40 分,

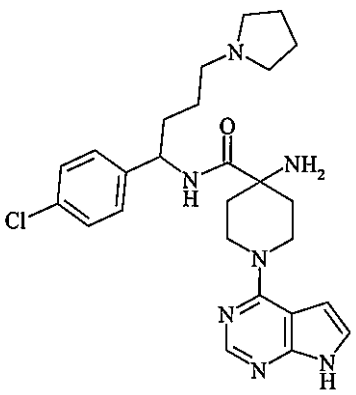
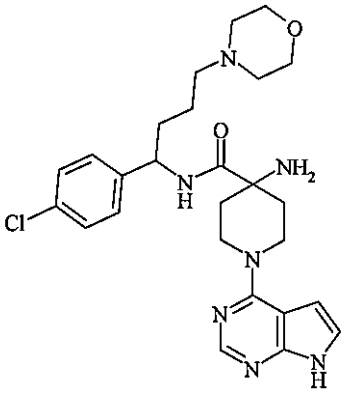
【０２０９】

以下の表Ｅに記載した本発明の化合物は、実施例２５に記載したものと類似の方法を使用して適当な出発物質から製造した。

表Ｅ

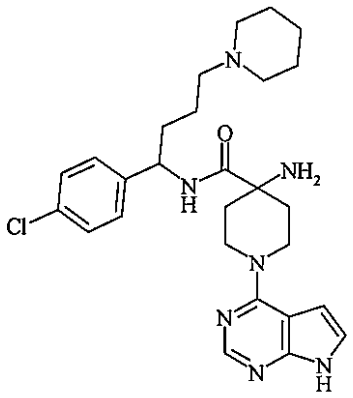
【０２１０】

【表５ａ】

番号	化合物名	構造	NMR / MS
47	４－アミノ－Ｎ－［１－（４－クロロフェニル）－４－ピロリジン－１－イルブチル］－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボキシアミド		1H NMR (400.13 MHz, DMSO-d6) δ 1.31 - 1.49 (4H, m), 1.65 (4H, s), 1.69 - 1.77 (2H, m), 1.88 - 1.98 (2H, m), 2.15 (2H, s), 2.34 (4H, s), 2.36 (2H, s), 3.53 - 3.58 (2H, m), 4.34 - 4.41 (2H, m), 4.73 (1H, m), 6.57 (1H, d), 7.14 - 7.15 (1H, d), 7.32 - 7.37 (4H, m), 8.12 (1H, s), 8.30 (1H, d), 11.62 (1H, s) MS m/e MH+ 496
48	４－アミノ－Ｎ－［１－（４－クロロフェニル）－４－モルホリン－４－イルブチル］－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボキシアミド		1H NMR (399.9 MHz, DMSO-d6) δ 1.32 - 1.37 (1H, m), 1.44 - 1.51 (1H, m), 1.57 - 1.76 (4H, m), 2.10 - 2.17 (2H, m), 2.26 - 2.35 (6H, m), 3.47 - 3.56 (6H, m), 4.51 (2H, d), 4.79 (1H, m), 6.62 - 6.64 (1H, m), 7.19 (1H, t), 7.32 - 7.34 (2H, d), 7.37 - 7.39 (2H, d), 8.16 (1H, s), 8.49 (1H, s), 11.68 (1H, s) MS m/e MH+ 512

【０２１１】

【表５ｂ】

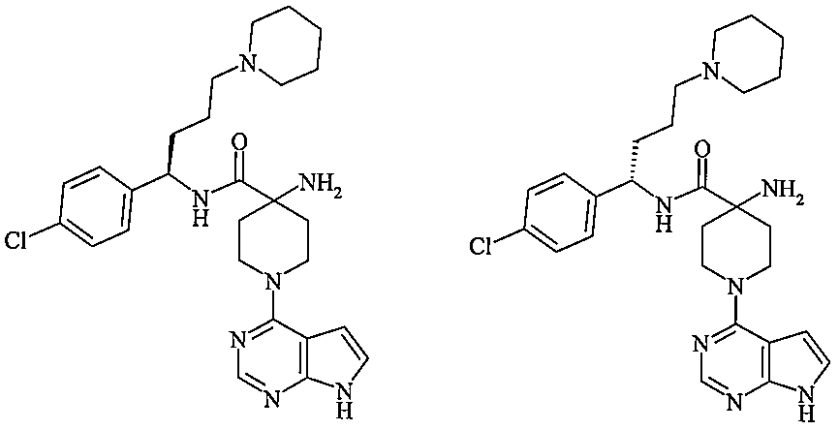
49	４－アミノ－Ｎ－［１－（４－クロロフェニル）－４－ピペリジン－１－イルブチル］－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボキシアミド		1H NMR (400.13 MHz, DMSO-d6) δ 1.31 - 1.37 (3H, m), 1.41 - 1.47 (6H, m), 1.66 - 1.73 (2H, m), 1.86 - 2.00 (2H, m), 2.16 - 2.24 (7H, m), 3.50 - 3.58 (2H, m), 4.34 - 4.40 (2H, m), 4.73 (1H, m), 6.57 (1H, d), 7.15 (1H, d), 7.31 - 7.37 (4H, m), 8.12 (1H, s), 8.29 (1H, d), 11.62 (1H, s) MS m/e MH+ 510

【０２１２】

実施例４９Ａ及び４９Ｂ：４－アミノ－Ｎ－［（１Ｓ）－１－（４－クロロフェニル）－４－ピペリジン－１－イルブチル］－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボキシアミド及び４－アミノ－Ｎ－［（１Ｒ）－１－（４－クロロフェニル）－４－ピペリジン－１－イルブチル］－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボキシアミド

【０２１３】

【化４９】



【０２１４】

実施例４９のラセミ体の個々の立体異性体を、実施例１１Ａ及び１１Ｂのための記載したものと同一の方法を使用して分離した。

１Ｈ　ＮＭＲ（５００．１３ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　１．３１－１．４１（４Ｈ，ｍ），１．４４－１．４８（６Ｈ，ｍ），１．６８－１．７１（２Ｈ，ｍ），１．９０－１．９８（４Ｈ，ｍ），２．２１（６Ｈ，ｍ），３．５４－３．５６（２Ｈ，ｍ），４．３８（２Ｈ，ｔ），４．７３（１Ｈ，ｄ），６．５８（１Ｈ，ｑ），７．１５（１Ｈ，ｑ），７．３２－７．３７（４Ｈ，ｍ），８．１２（１Ｈ，ｓ），８．２９（１Ｈ，ｓ），１１．６３（１Ｈ，ｓ）

ＭＳ　ｍ／ｅ　ＭＨ＋　５１０

１Ｈ　ＮＭＲ（５００．１３ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　１．３１－１．４１（４Ｈ，ｍ），１．４４－１．４８（７Ｈ，ｍ），１．６８－１．７１（２Ｈ，ｍ），１．９０－

１．９８（２Ｈ，ｍ），２．２１（６Ｈ，ｍ），３．５４－３．５６（２Ｈ，ｍ），４．３８（２Ｈ，ｔ），４．７３（１Ｈ，ｄ），６．５８（１Ｈ，ｑ），７．１５（１Ｈ，ｑ），７．３２－７．３７（４Ｈ，ｍ），８．１２（１Ｈ，ｓ），８．２９（１Ｈ，ｓ），１１．６３（１Ｈ，ｓ）
ＭＳ　ｍ／ｅ　ＭＨ＋　５１０。

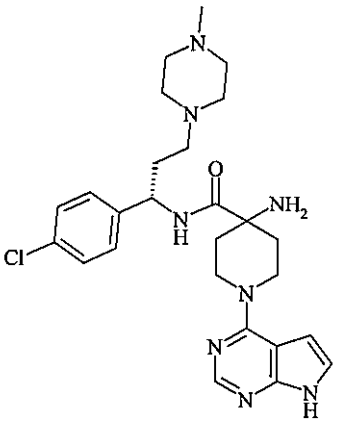
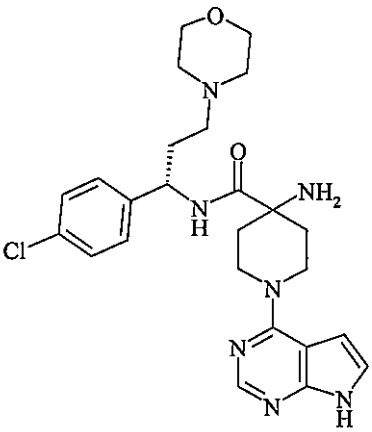
【０２１５】

以下の表Ｆに収載した本発明の化合物は、実施例２６に記載したものと類似の方法を使用して適当な出発物質から製造した。

表Ｆ

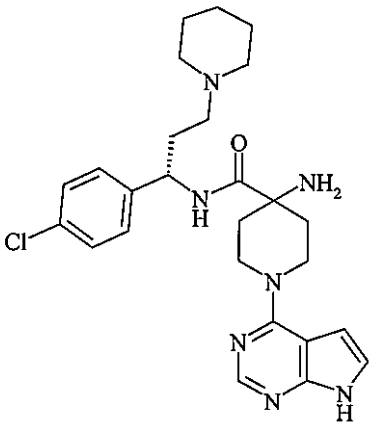
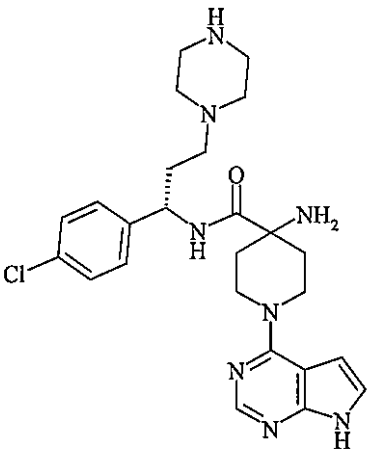
【０２１６】

【表６ａ】

番号	化合物名	構造	NMR / MS
50	４－アミノ－Ｎ－［（１Ｓ）－１－（４－クロロフェニル）－３－（４－メチルピペラジン－１－イル）プロピル］－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボキシアミド		1H NMR (400.13 MHz, DMSO-d6) δ 1.39 - 1.47 (2H, m), 1.84 - 1.97 (4H, m), 2.13 (4H, s), 2.19 (2H, t), 2.31 - 2.34 (7H, m), 3.54 - 3.57 (2H, m), 4.38 (2H, m), 4.82 (1H, m), 6.57 (1H, d), 7.14 - 7.16 (1H, d), 7.31 - 7.37 (4H, m), 8.12 (1H, s), 8.55 (1H, d), 11.62 (1H, s) MS m/e MH+ 511
51	４－アミノ－Ｎ－［（１Ｓ）－１－（４－クロロフェニル）－３－モルホリン－４－イルプロピル］－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボキシアミド		1H NMR (400.13 MHz, DMSO-d6) δ 1.43 (2H, m), 1.83 - 2.00 (4H, m), 2.20 (2H, t), 2.27 - 2.37 (4H, m), 3.51 - 3.63 (6H, m), 4.35 - 4.41 (2H, m), 4.85 (1H, m), 6.57 (1H, d), 7.15 (1H, d), 7.32 - 7.37 (4H, m), 8.12 (1H, s), 8.65 (1H, d), 11.62 (1H, s) MS m/e MH+ 498

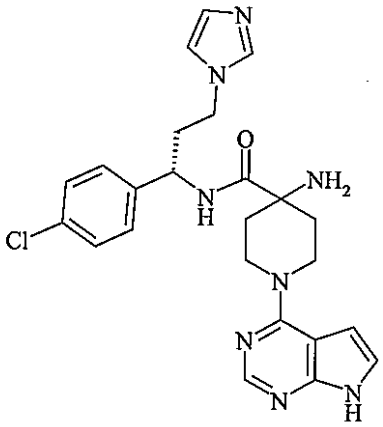
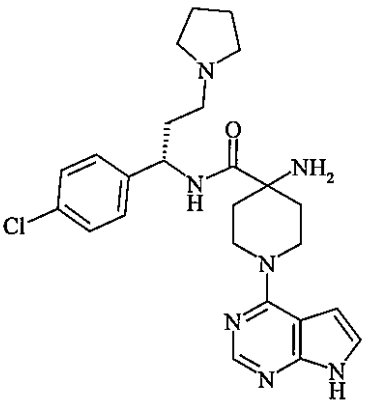
【０２１７】

【表６ｂ】

52	４－アミノ－Ｎ－［（１Ｓ）－１－（４－クロロフェニル）－３－ピペリジン－１－イルプロピル］－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボキシアミド		1H NMR (400.13 MHz, DMSO-d6) δ 1.33 - 1.50 (8H, m), 1.82 - 1.90 (4H, m), 2.15 (2H, t), 2.25 - 2.34 (4H, m), 3.53 - 3.57 (2H, m), 4.39 (2H, m), 4.82 (1H, m), 6.57 (1H, d), 7.14 - 7.16 (1H, d), 7.30 - 7.37 (4H, m), 8.12 (1H, s), 8.64 - 8.66 (1H, d), 11.62 (1H, s) MS m/e MH+ 496
53*	４－アミノ－Ｎ－［（１Ｓ）－１－（４－クロロフェニル）－３－ピペラジン－１－イルプロピル］－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボキシアミド		1H NMR (400.13 MHz, DMSO-d6) δ 1.40 - 1.47 (2H, m), 1.82 - 1.99 (4H, m), 2.11 - 2.25 (6H, m), 2.67 - 2.69 (4H, m), 3.54 - 3.57 (2H, m), 4.35 - 4.41 (2H, m), 4.83 (1H, m), 6.57 (1H, d), 7.15 (1H, d), 7.31 - 7.37 (4H, m), 8.12 (1H, s), 8.61 (1H, d), 11.62 (1H, s) MS m/e MH+ 497

【０２１８】

【表６ｃ】

54	４－アミノ－Ｎ－［（１Ｓ）－１－（４－クロロフェニル）－３－（１Ｈ－イミダゾール－１－イル）プロピル］－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボキシアミド		1H NMR (400.13 MHz, DMSO-d6) δ 1.41 - 1.53 (2H, m), 1.86 - 2.04 (2H, m), 2.13 - 2.25 (4H, m), 3.52 - 3.61 (2H, m), 3.96 - 4.00 (2H, m), 4.34 - 4.42 (2H, m), 4.69 (1H, m), 6.58 (1H, d), 6.89 (1H, s), 7.15 (2H, t), 7.31 (2H, d), 7.36 - 7.38 (2H, d), 7.56 (1H, s), 8.12 (1H, s), 8.44 (1H, d), 11.62 (1H, s) MS m/e MH+ 479
55	４－アミノ－Ｎ－［（１Ｓ）－１－（４－クロロフェニル）－３－ピロリジン－１－イルプロピル］－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボキシアミド		1H NMR (400.13 MHz, DMSO-d6) δ 1.42 - 1.58 (2H, m), 1.71 (5H, s), 1.84 - 2.02 (5H, m), 2.33 (2H, m), 2.55 (2H, m), 3.51 - 3.59 (2H, m), 4.36 - 4.43 (2H, m), 4.86 (1H, t), 6.58 (1H, d), 7.16 (1H, d), 7.30 - 7.38 (5H, m), 8.12 (1H, s), 11.63 (1H, s) MS m/e MH+ 482

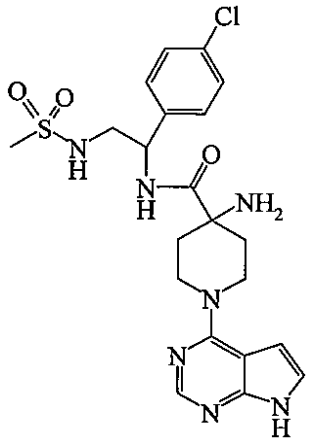
＊１－（２，４－ジメトキシベンジル）ピペラジンから出発して実施例２６のために記載したものと同一の方法論によって製造した。最後の工程のＴＦＡ脱保護は、８０℃で加熱して、Ｂｏｃ及びジメトキシベンジル基を除去した。

【０２１９】

実施例５６：４－アミノ－Ｎ－（１－（４－クロロフェニル）－２－スルファモイルエチル）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボキシアミド

【０２２０】

【化５０】



【０２２１】

４－（１－（４－クロロフェニル）－２－（メチルスルホンアミド）エチルカルバモイル）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－イルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（中間体７６）（１００ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）を、トリフルオロ酢酸（２ｍＬ）で処理した。溶液を１時間室温で攪拌した。混合物を減圧下で濃縮した。粗製の生成物を、ＳＣＸを使用するイオン交換クロマトグラフィーによって精製した。残渣をメタノール中のカラムに付加し、そしてメタノールで洗浄した。所望の生成物を、メタノール中の２Ｍのアンモニアを使用してカラムから溶出し、そして純粋な画分を乾燥状態まで蒸発して、４－アミノ－Ｎ－（１－（４－クロロフェニル）－２－（メチルスルホンアミド）エチル）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボキシアミド（７９ｍｇ、９５％）を、無色の固体として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３９９．９ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　１．３８－１．５３（２Ｈ，ｍ），１．８５－２．０７（２Ｈ，ｍ），２．２０（２Ｈ，ｂｒ，ｓ），２．８５（３Ｈ，ｓ），３．５７（２Ｈ，ｍ），４．３４－４．４６（２Ｈ，ｍ），４．８７－４．９４（１Ｈ，ｍ），６．５７－６．６０（１Ｈ，ｍ），７．１２－７．１９（２Ｈ，ｍ），７．３５－７．４３（４Ｈ，ｍ），８．１３（１Ｈ，ｓ），８．４６（１Ｈ，ｂｒ，ｓ），１１．６４（１Ｈ，ｓ）

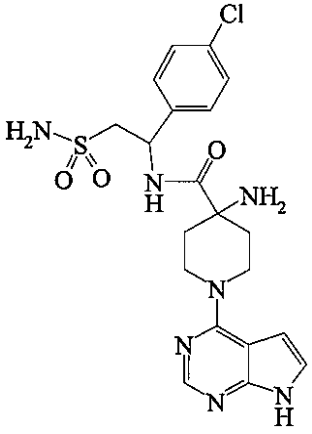
ＭＳ　ｍ／ｅ　ＭＨ$^{+}$＝４９２。

【０２２２】

実施例５７：４－アミノ－Ｎ－（１－（４－クロロフェニル）－２－スルファモイルエチル）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボキシアミド

【０２２３】

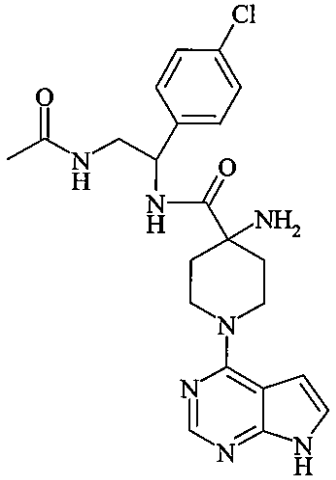
【化５１】



【０２２４】
４－（１－（４－クロロフェニル）－２－スルファモイルエチルカルバモイル）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－イルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（中間体８１）（１５３ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ）を、トリフルオロ酢酸（４ｍＬ）で処理した。溶液を３０分間室温で攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、そして残渣を、ＳＣＸカラムを使用するイオン交換クロマトグラフィーによって精製した。所望の生成物をメタノール中のアンモニア（２Ｍ）を使用してカラムから溶出し、そして純粋な画分を乾燥状態まで蒸発して、４－アミノ－Ｎ－（１－（４－クロロフェニル）－２－スルファモイルエチル）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボキシアミド（１２５ｍｇ、９９％）を、無色の固体として得た。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３９９．９ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　１．３５－１．５３（２Ｈ，ｍ），１．８６－２．０４（２Ｈ，ｍ），３．３５－３．４０（１Ｈ，ｍ），３．５２－３．６２（２Ｈ，ｍ），３．６８（１Ｈ，ｄｄ），４．３３－４．４１（２Ｈ，ｍ），５．２４－５．２９（１Ｈ，ｍ），６．５６－６．６０（１Ｈ，ｍ），６．８８（２Ｈ，ｓ），７．１３－７．１７（１Ｈ，ｍ），７．３９（４Ｈ，ｓ），８．１３（１Ｈ，ｓ），８．６８（１Ｈ，ｂｒ，ｓ），１１．６３（１Ｈ，ｓ）
ＭＳ　ｍ／ｅ　MH^{+}＝４７８。

【０２２５】
実施例５８：Ｎ－（２－アセトアミド－１－（４－クロロフェニル）エチル）－４－アミノ－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボキシアミド

【０２２６】
【化５２】



【０２２７】
４－（２－アセトアミド－１－（４－クロロフェニル）エチルカルバモイル）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－イルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（中間体８４）（９７ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）を、トリフルオロ酢酸（２ｍＬ）で処理した。溶液を１時間室温で攪拌した。混合物を減圧下で濃縮した。粗製の生成物をＳＣＸカラムを使用するイオン交換クロマトグラフィーによって精製した。残渣をメタノール中のカラムに付加し、そしてメタノールで洗浄した。所望の生成物をメタノール中の２Ｍのアンモニアを使用してカラムから溶出し、そして純粋な画分を乾燥状態まで蒸発して、Ｎ－（２－アセトアミド－１－（４－クロロフェニル）エチル）－４－アミノ－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボキシアミド（８０ｍｇ、定量的）を、クリーム色の乾燥したフィルム状物として得た。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３９９．９ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$ｄ_{6}$）δ　１．４３（２Ｈ，ｔ），１．７９（３Ｈ，ｓ），１．８３－２．０４（２Ｈ，ｍ），２．２０（２Ｈ，ｂｒ，ｓ），３．

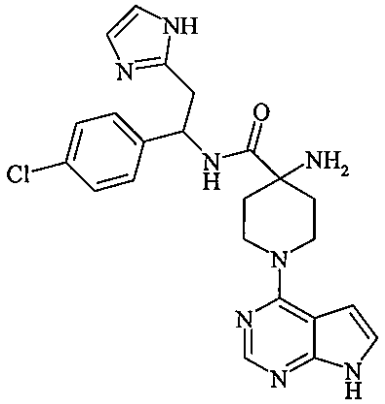
３２－３．３８（２Ｈ，ｍ），３．５８（２Ｈ，ｑ），４．３２－４．４２（２Ｈ，ｍ），４．８２－４．８８（１Ｈ，ｍ），６．５６－６．６０（１Ｈ，ｍ），７．１４－７．１８（１Ｈ，ｍ），７．３３（２Ｈ，ｄ），７．３８（２Ｈ，ｄ），７．９４（１Ｈ，ｔ），８．１３（１Ｈ，ｓ），８．４２－８．５０（１Ｈ，ｍ），１１．６３（１Ｈ，ｓ）ＭＳ　ｍ／ｅ　MH^+＝４５６。

【０２２８】

実施例５９：４－アミノ－Ｎ－（１－（４－クロロフェニル）－２－（１Ｈ－イミダゾール－２－イル）エチル）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボキシアミド

【０２２９】

【化５３】



【０２３０】

トリフルオロ酢酸（５ｍＬ、６４．９０ｍｍｏｌ）を、４－（１－（４－クロロフェニル）－２－（１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール－２－イル）エチルカルバモイル）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－イルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（中間体８９）（３１０ｍｇ、０．３８ｍｍｏｌ）に室温で加え、そして得られた溶液を３０分間攪拌した。次いで水（５－６滴）を加え、そして撹拌を更に３０分間続けた。得られた溶液をメタノールで希釈し、そして１０ｇのＳＣＸカラムにかけ、次いでこれをＭｅＯＨで、続いて２ＮのＮＨ$_3$（ＭｅＯＨ中）で溶出した。生成物を含有する画分を混合し、そして蒸発によって濃縮し、次いでＭｅＣＮ／ＤＭＦ（１：１）で摩砕して、淡黄色の沈澱物を得た。沈澱物を濾過によって収集し、ＭｅＣＮで洗浄し、そして真空下で乾燥して、４－アミノ－Ｎ－（１－（４－クロロフェニル）－２－（１Ｈ－イミダゾール－２－イル）エチル）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボキシアミド（１３０ｍｇ、７２．８％）を、クリーム色の固体として得た。

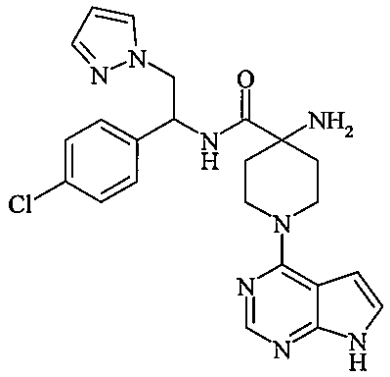
１Ｈ　ＮＭＲ（３９９．９０２ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ　１．３６－１．４０（２Ｈ，ｍ），１．８５－１．９３（２Ｈ，ｍ），３．０８（２Ｈ，ｄ），３．５５（２Ｈ，ｍ），４．２９－４．３５（２Ｈ，ｍ），５．１８（１Ｈ，ｑ），６．５７（１Ｈ，ｄ），６．８５（２Ｈ，ｓ），７．１６（１Ｈ，ｄ），７．２５（２Ｈ，ｄ），７．３１（２Ｈ，ｄ），８．１２（１Ｈ，ｓ），８．８９（１Ｈ，ｄ），１１．６３（１Ｈ，ｂｒｓ）ｍ／ｚ（ＥＳＩ＋）（Ｍ＋Ｈ）＋＝４６５；ＨＰＬＣ　ｔＲ＝１．６２分。

【０２３１】

実施例６０：４－アミノ－Ｎ－［１－（４－クロロフェニル）－２－（１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エチル］－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボキシアミド

【０２３２】

【化５４】



【０２３３】

ＴＦＡ（０．７ｍＬ）を、４－（１－（４－クロロフェニル）－２－（１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エチルカルバモイル）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－イルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１８０ｍｇ、０．３２ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（中間体９３）（７ｍＬ）中の懸濁液にアルゴン下で加えた。得られた溶液を室温で一晩攪拌した。溶媒を真空中で除去し、そして反応混合物を、Ｗａｔｅｒｓ　Ｘ－Ｂｒｉｄｇｅ逆相カラム（Ｃ－１８、５ミクロンシリカ、直径１９ｍｍ、長さ１００ｍｍ）並びに分離用ＨＰＬＣによって、溶出剤として水（０．２％の炭酸アンモニウムを含有）及びアセトニトリルの減少する極性の混合物を使用して精製した。画分を乾燥状態まで蒸発して、４－アミノ－Ｎ－［１－（４－クロロフェニル）－２－（１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エチル］－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボキシアミドを、白色の固体として得た。

１Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　１．３３（２Ｈ，ｍ），１．８３（２Ｈ，ｍ），２．１４（２Ｈ，ｓ），３．５３（２Ｈ，ｍ），４．２８（２Ｈ，ｍ），４．４３（２Ｈ，ｍ），５．２２（１Ｈ，ｄ），６．１５（１Ｈ，ｔ），６．５６（１Ｈ，ｑ），７．１５（１Ｈ，ｔ），７．３０（２Ｈ，ｄ），７．３６（２Ｈｄ），７．４４（１Ｈ，ｄ），７．５５（１Ｈ，ｄ），８．１１（１Ｈ，ｓ），８．８１（１Ｈ，ｂｒｄ），１１．６４（１Ｈ，ｓ）；

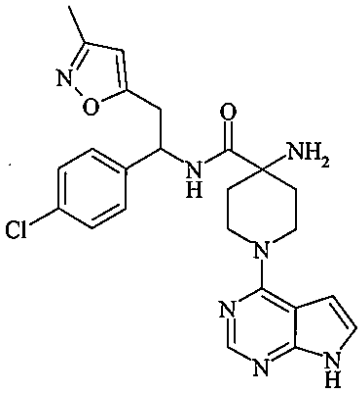
ｍ／ｚ（ＥＳＩ＋）（Ｍ＋Ｈ）＋＝４６５。

【０２３４】

実施例６１：４－アミノ－Ｎ－［１－（４－クロロフェニル）－２－（３－メチルイソオキサゾール－５－イル）エチル］－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボキシアミド

【０２３５】

【化５５】



【０２３６】

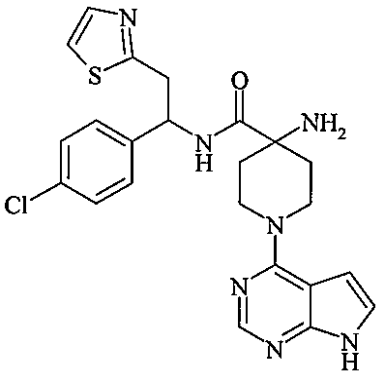
４－アミノ－Ｎ－［１－（４－クロロフェニル）－２－（３－メチルイソオキサゾール－５－イル）エチル］－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペ

リジン－４－カルボキシアミドを、実施例６０のために記載したものと類似の方法を使用して、適当な出発物質から製造した。
１Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　１．３５（２Ｈ，ｄ），１．８７（２Ｈ，ｍ），２．１４（２Ｈ，ｓ），２．１５（３Ｈ，ｓ），３．１７－３．３３（２Ｈ，ｍ），３．５３（２Ｈ，ｍ），４．３１（２Ｈ，ｍ），５．１５（１Ｈ，ｄ），６．０６（１Ｈ，ｓ），６．５６（１Ｈ，ｄ），７．１６（１Ｈ，ｔ），７．３９（４Ｈ，ｍ），８．１２（１Ｈ，ｓ），８．６０（１Ｈ，ｂｒｄ），１１．６５（１Ｈ，ｓ）．
ｍ／ｚ（ＥＳＩ＋）（Ｍ＋Ｈ）＋＝４８０。

【０２３７】

実施例６２：４－アミノ－Ｎ－（１－（４－クロロフェニル）－２－（チアゾール－２－イル）エチル）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボキシアミド

【０２３８】
【化５６】



【０２３９】

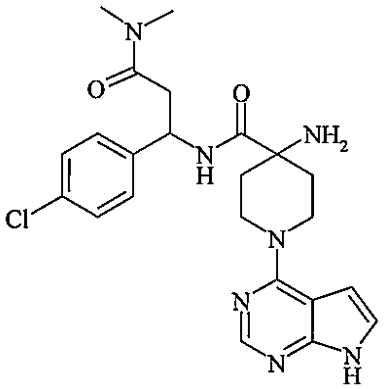
ＴＦＡ（２．０ｍＬ）を、４－（１－（４－クロロフェニル）－２－（チアゾール－２－イル）エチルカルバモイル）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－イルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（中間体９６）（９１８ｍｇ、０．９５ｍｍｏｌ）の、ジクロロメタン（２０ｍＬ）中のアルゴン下の懸濁液に加えた。得られた溶液を室温で一晩攪拌した。溶媒を真空中で除去し、そして反応混合物を、Ｗａｔｅｒｓ　Ｘ－Ｂｒｉｄｇｅ逆相カラム（Ｃ－１８、５ミクロンシリカ、直径１９ｍｍ、長さ１００ｍｍ）並びに分離用ＨＰＬＣによって、溶出剤として水（０．２％の炭酸アンモニウムを含有）及びアセトニトリルの減少する極性の混合物を使用して精製した。画分を乾燥状態まで蒸発して、４－アミノ－Ｎ－（１－（４－クロロフェニル）－２－（チアゾール－２－イル）エチル）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボキシアミド（２５９ｍｇ、５６．８％）を、白色の粉末として得た。
１Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　１．３５（２Ｈ，ｄ），１．８５（２Ｈ，ｍ），２．０７（２Ｈ，ｂｒｓ），３．４１－３．５６（４Ｈ，ｍ），４．３０（２Ｈ，ｍ），５．２０（１Ｈ，ｄ），６．５６（１Ｈ，ｄ），７．１５（１Ｈ，ｔ），７．３６（４Ｈ，ｍ），７．５４（１Ｈ，ｄ），７．７０（１Ｈ，ｄ），８．１１（１Ｈ，ｓ），８．７５（１Ｈ，ｂｒｄ），１１．７０（１Ｈ，ｂｒｓ）；
ｍ／ｚ（ＥＳＩ＋）（Ｍ＋Ｈ）＋＝４８２。

【０２４０】

実施例６３：４－アミノ－Ｎ－（１－（４－クロロフェニル）－３－（ジメチルアミノ）－３－オキソプロピル）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボキシアミド

【０２４１】

【化５７】



【０２４２】

ＴＦＡ（１．０ｍＬ）を、４－（１－（４－クロロフェニル）－３－（ジメチルアミノ）－３－オキソプロピルカルバモイル）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－イルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（中間体９８）（７７０ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（１０ｍＬ）中のアルゴン下の懸濁液に加えた。得られた溶液を室温で一晩攪拌した。溶媒を真空中で除去し、そして反応混合物を、Ｗａｔｅｒｓ　Ｘ－Ｂｒｉｄｇｅ逆相カラム（Ｃ－１８、５ミクロンシリカ、直径１９ｍｍ、長さ１００ｍｍ）並びに分離用ＨＰＬＣによって、溶出剤として水（０．２％の炭酸アンモニウムを含有）及びアセトニトリルの減少する極性の混合物を使用して精製した。画分を乾燥状態まで蒸発して、４－アミノ－Ｎ－（１－（４－クロロフェニル）－３－（ジメチルアミノ）－３－オキソプロピル）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボキシアミド（７４．０ｍｇ、６４．８％）を、白色の粉末として得た。

１Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　１．４３（２Ｈ，ｍ），１．９４（２Ｈ，ｍ），２．７５（３Ｈ，ｓ），２．８（２Ｈ，ｍ），２．８９（３Ｈ，ｓ），３．５２（２Ｈ，ｍ），４．４０（２Ｈ，ｍ），５．１５（１Ｈ，ｄ），６．５８（１Ｈ，ｄ），７．１６（１Ｈ，ｔ），７．３５（４Ｈ，ｓ），８．１２（１Ｈ，ｓ），８．７６（１Ｈ，ｂｒｄ），１１．６６（１Ｈ，ｂｒｓ）；

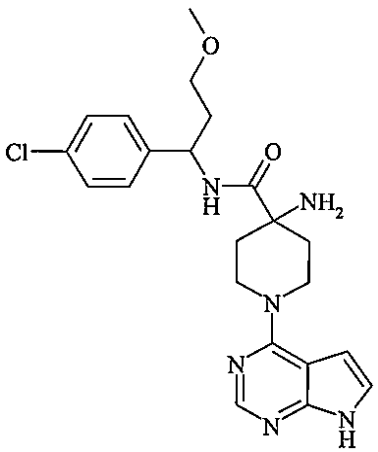
ｍ／ｚ（ＥＳＩ＋）（Ｍ＋Ｈ）＋＝４７０。

【０２４３】

実施例６４：４－アミノ－Ｎ－（１－（４－クロロフェニル）－３－メトキシプロピル）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボキシアミド

【０２４４】

【化５８】



【０２４５】

塩化水素（１，４－ジオキサン中の４Ｍ、１．１５１ｍＬ、４．６０ｍｍｏｌ）を、ＤＣＭ（５ｍＬ）及びメタノール（２ｍＬ）の混合物中の、４－（１－（４－クロロフェニル）－３－メトキシプロピルカルバモイル）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（中間体１０１）（５０ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ）に２２℃で加えた。得られた溶液を２２℃で２日間攪拌した。混合物を蒸発し、そして残渣をＳＣＸカラムを使用するイオン交換クロマトグラフィーによって精製した。所望の生成物を２ＭのＮＨ$_3$／ＭｅＯＨを使用してカラムから溶出した；純粋な画分を乾燥状態まで蒸発し、そして残渣をジエチルエーテルで摩砕して、４－アミノ－Ｎ－（１－（４－クロロフェニル）－３－メトキシプロピル）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボキシアミド（３９．０ｍｇ、９６％）を、白色の固体として得た。

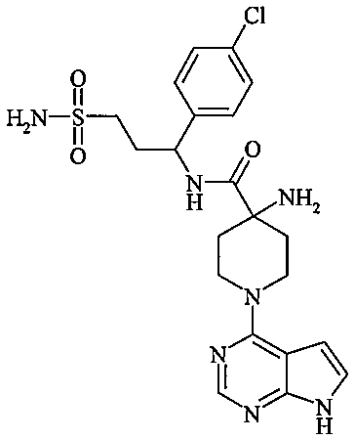
１Ｈ　ＮＭＲ（３９９．９０２ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ　１．４４（２Ｈ，ｍ），１．８８－２．０２（５Ｈ，ｍ），２．４６（２Ｈ，ｓ），３．２１（３Ｈ，ｓ），３．２８（２Ｈ，ｔ），３．５５（２Ｈ，ｍ），４．３９（２Ｈ，ｍ），４．８７（１Ｈ，ｄｔ），６．５９（１Ｈ，ｄｄ），７．１６（１Ｈ，ｄｄ），７．３３（２Ｈ，ｄ），７．３７（２Ｈ，ｄ），８．１３（１Ｈ，ｓ），８．４５（１Ｈ，ｄ），１１．６３（１Ｈ，ｓ）；ｍ／ｚ（ＥＳＩ＋）（Ｍ＋Ｈ）＋＝４４３．４；ＨＰＬＣ　ｔＲ＝１．８７分。

【０２４６】

実施例６５：４－アミノ－Ｎ－（１－（４－クロロフェニル）－３－スルファモイルプロピル）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボキシアミド

【０２４７】

【化５９】



【０２４８】

塩化水素（ジオキサン中の４Ｍ、０．６７６ｍＬ、２．７０ｍｍｏｌ）を、ＤＣＭ（５ｍＬ）及びメタノール（５ｍＬ）の混合物中の、４－（１－（４－クロロフェニル）－３－スルファモイルプロピルカルバモイル）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－イルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（中間体１０５）（１６ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）に２２℃で加えた。得られた溶液を２２℃で２０時間攪拌した。混合物を蒸発し、そして残渣をＳＣＸカラムを使用するイオン交換クロマトグラフィーによって精製した。所望の生成物をＤＣＭ中の３０％（ＭｅＯＨ中の２ＭのＮＨ$_3$）を使用してカラムから溶出し、そして純粋な画分を乾燥状態まで蒸発て、４－アミノ－Ｎ－（１－（４－クロロフェニル）－３－スルファモイルプロピル）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボキシアミド（１２．００ｍｇ、９０％）を、無色のゴム状物として得た。

１Ｈ　ＮＭＲ（３９９．９０２ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ　１．４８（２Ｈ，ｍ），１．９０－２．０６（２Ｈ，ｍ），２．０９－２．２４（２Ｈ，ｍ），２．８７（１Ｈ，ｄｄｄ），３．０２（１Ｈ，ｄｄｄ），３．５６（２Ｈ，ｍ），３．５６（２Ｈ，ｄ），４．４１

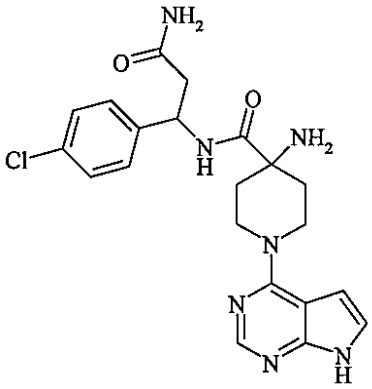
（２Ｈ，ｍ），４．９１（１Ｈ，ｂｒ．ｓ），６．５９（１Ｈ，ｄｄ），６．８０（２Ｈ，ｓ），７．１６（１Ｈ，ｄｄ），７．３８－７．４３（４Ｈ，ｍ），８．１３（１Ｈ，ｓ），８．４６（１Ｈ，ｓ），１１．６４（１Ｈ，ｓ）；
ｍ／ｚ（ＥＳＩ＋）（Ｍ＋Ｈ）＋＝４９２．４，４９４．３；ＨＰＬＣ　ｔＲ＝１．６０分。

【０２４９】

実施例６６：４－アミノ－Ｎ－（３－アミノ－１－（４－クロロフェニル）－３－オキソプロピル）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボキシアミド

【０２５０】

【化６０】



【０２５１】

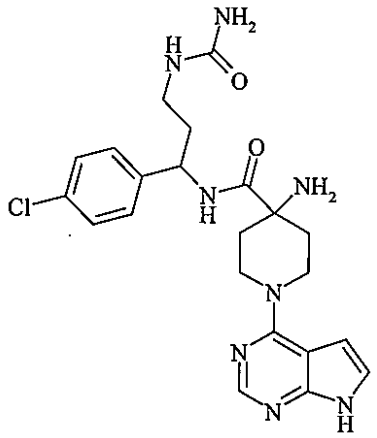
１，４－ジオキサン中のＨＣｌ（４Ｍ）（０．２２８ｍＬ、０．９１ｍｍｏｌ）を、ＤＣＭ（４ｍＬ）中の、４－（３－アミノ－１－（４－クロロフェニル）－３－オキソプロピルカルバモイル）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－イルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（中間体１０８）（９９ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）に２０℃で加えた。得られた溶液を２０℃で３時間撹拌した。反応混合物をＰＴＦＥカップを通して濾過し、そして収集した固体を、分離用ＨＰＬＣ（Ｗａｔｅｒｓ　Ｘ　Ｔｅｒｒａ　Ｃ１８カラム、５μシリカ、直径３０ｍｍ、長さ１００ｍｍ）によって、溶出剤として水（１％のNH_3を含有）及びＭｅＣＮの減少する極性の混合物を使用して精製した。所望の化合物を含有する画分を乾燥状態まで蒸発して、４－アミノ－Ｎ－（３－アミノ－１－（４－クロロフェニル）－３－オキソプロピル）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボキシアミド（９．００ｍｇ、１１．１％）を、クリーム色の固体として得た。
１Ｈ　ＮＭＲ（３９９．９ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　１．４０－１．４３（２Ｈ，ｍ），１．９３－１．９６（２Ｈ，ｍ），２．１８（２Ｈ，ｓ），３．５４－３．５６（２Ｈ，ｍ），４．３６－４．４０（２Ｈ，ｍ），５．１２（１Ｈ，ｄ），６．５８（１Ｈ，ｄ），６．８１（１Ｈ，ｓ），７．１５－７．１６（１Ｈ，ｍ），７．３２－７．３７（５Ｈ，ｍ），８．１３（１Ｈ，ｓ），８．７６（１Ｈ，　ｄ），１１．６３（１Ｈ，ｓ），（認識可能なＮＨ２は無かった）．
ｍ／ｚ（ＥＳＩ＋）（Ｍ＋Ｈ）＋＝４４２；ＨＰＬＣ　ｔＲ＝１．４７分。

【０２５２】

実施例６７：４－アミノ－Ｎ－（１－（４－クロロフェニル）－３－ウレイドプロピル）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボキシアミド

【０２５３】

【化６１】



【０２５４】

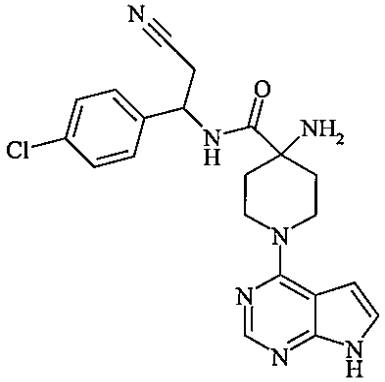
ＴＦＡ（３ｍＬ）を、４－（１－（４－クロロフェニル）－３－ウレイドプロピルカルバモイル）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－イルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（中間体１１２）（３７９ｍｇ、０．６６ｍｍｏｌ）に加えた。反応物を２０℃で４時間攪拌したまま放置し、そして次いで乾燥状態まで真空吸引した。粗製の生成物をＳＣＸカラムを使用するイオン交換クロマトグラフィーによって精製した。所望の生成物を０．３５ＭのＮＨ$_3$／ＭｅＯＨを使用してカラムから溶出し、そして純粋な画分を乾燥状態まで蒸発して、粗製の物質を得た。粗製の生成物を、分離用ＨＰＬＣ（Ｗａｔｅｒｓ　ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｐｒｅｐ　Ｃ１８　ＯＢＤカラム、５μシリカ、直径１９ｍｍ、長さ１００ｍｍ）によって、溶出剤として水（１％のＮＨ３を含有）及びＭｅＣＮの減少する極性の混合物を使用して精製した。所望の化合物を含有する画分を乾燥状態まで蒸発して、４－アミノ－Ｎ－（１－（４－クロロフェニル）－３－ウレイドプロピル）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボキシアミド（１４．００ｍｇ、５．６０％）を、白色の固体として得た。１Ｈ　ＮＭＲ（３９９．９ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　１．４１－１．４９（２Ｈ，ｍ），１．７８－１．８８（２Ｈ，ｍ），２．０１（１Ｈ，ｄ），２．９１（１Ｈ，ｔ），２．９７（２Ｈ，ｔ），３．５５（２Ｈ，ｄ），４．３７（２Ｈ，ｄ），４．７８（１Ｈ，ｄ），５．４０（２Ｈ，ｓ），５．９５（１Ｈ，ｔ），６．５８－６．５９（１Ｈ，ｍ），７．１５－７．１６（１Ｈ，ｍ），７．３３－７．３９（４Ｈ，ｍ），８．１３（１Ｈ，ｓ），８．３６（１Ｈ，ｄ），１１．６３（１Ｈ，ｓ）；
ｍ／ｚ（ＥＳＩ＋）（Ｍ＋Ｈ）＋＝４７１；ＨＰＬＣ　ｔＲ＝１．５０分。

【０２５５】

実施例６８：４－アミノ－Ｎ－（１－（４－クロロフェニル）－２－シアノエチル）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボキシアミド

【０２５６】

【化６２】



【０２５７】

１，４－ジオキサン中のＨＣｌ（４Ｍ）（２．０１１ｍＬ、８．０４ｍｍｏｌ）を、ＤＣＭ（８ｍＬ）中の、４－（１－（４－クロロフェニル）－２－シアノエチルカルバモイル）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－イルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（中間体１１４）（０．２８１ｇ、０．５４ｍｍｏｌ）に２０℃で加えた。得られた溶液を２０℃で１８時間撹拌した。反応物を乾燥状態まで真空吸引し、そして分離用ＨＰＬＣ（Ｗａｔｅｒｓ　ＸＴｅｒｒａ　Ｃ１８カラム、５μシリカ、直径１９ｍｍ、長さ１００ｍｍ）によって、溶出剤として水（１％のNH_3を含有）及びＭｅＣＮの減少する極性の混合物を使用して精製した。所望の化合物を含有する画分を乾燥状態まで蒸発して、４－アミノ－Ｎ－（１－（４－クロロフェニル）－２－シアノエチル）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボキシアミド（０．０９６ｇ、４２．２％）を、白色の固体として得た。

１Ｈ　ＮＭＲ（３９９．９ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　１．４２－１．４６（２Ｈ，ｍ），１．５２（２Ｈ，ｄ），１．９５（１Ｈ，ｄ），１．９８－２．０１（１Ｈ，ｍ），３．０８（１Ｈ，ｔ），３．５６－３．５９（２Ｈ，ｍ），４．３８－４．４２（２Ｈ，ｍ），５．１８（１Ｈ，ｓ），６．５９－６．６０（１Ｈ，ｍ），７．１６（１Ｈ，ｔ），７．４４（４Ｈ，ｍ），８．１３（１Ｈ，ｓ），１１．６５（１Ｈ，ｓ），（認識可能なＮＨ２は無かった），

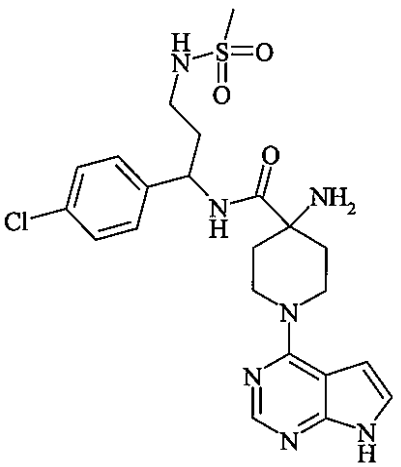
ｍ／ｚ（ＥＳＩ＋）（Ｍ＋Ｈ）＋＝４２４；ＨＰＬＣ　ｔＲ＝１．８２分。

【０２５８】

実施例６９：４－アミノ－Ｎ－（１－（４－クロロフェニル）－３－（メチルスルホンアミド）プロピル）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボキシアミド

【０２５９】

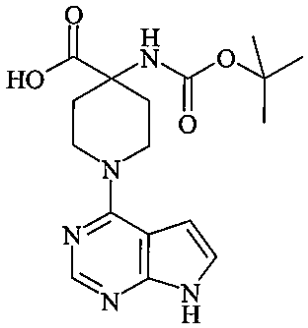
【化６３】



【０２６０】
１，４－ジオキサン中のＨＣｌ（４Ｍ）（１．６１５ｍＬ、６．４６ｍｍｏｌ）を、４－（１－（４－クロロフェニル）－３－（メチルスルホンアミド）プロピルカルバモイル）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－イルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（中間体１１７）（２６１ｍｇ、０．４３ｍｍｏｌ）に加え、得られた懸濁液を２０℃で１時間攪拌した。反応は起こらなかった。次いでＴＦＡ（１ｍＬ）を反応物に加え、そして１６時間攪拌した。反応物を乾燥状態まで真空吸引し、そしてＳＣＸカラムを使用するイオン交換クロマトグラフィーによって精製した。所望の生成物を０．３５ＭのNH_3／ＭｅＯＨを使用して溶出し、そして純粋な画分を乾燥状態まで蒸発して、粗製の物質を得た。粗製の生成物を、分離用ＨＰＬＣ（Ｗａｔｅｒｓ　ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｐｒｅｐ　Ｃ１８　ＯＢＤカラム、５μシリカ、直径１９ｍｍ、長さ１００ｍｍ）によって、溶出剤として水（［ＡＰ－ＨＰＬＣ緩衝液］を含有）及びＭｅＣＮの減少する極性の混合物を使用して精製した。所望の化合物を含有する画分を乾燥状態まで蒸発して、４－アミノ－Ｎ－（１－（４－クロロフェニル）－３－（メチルスルホンアミド）プロピル）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボキシアミド（１４２ｍｇ、６５．２％）を、白色の固体として得た。
１Ｈ　ＮＭＲ（３９９．９ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　１．４０－１．４８（２Ｈ，ｍ），１．８６－１．９０（２Ｈ，ｍ），１．９３－１．９７（２Ｈ，ｍ），２．１７（２Ｈ，ｓ），２．８８（３Ｈ，ｓ），２．９３－２．９７（２Ｈ，ｍ），３．５３－３．６０（２Ｈ，ｍ），４．３７（２Ｈ，ｔ），４．８７（１Ｈ，ｄ），６．５７－６．５９（１Ｈ，ｍ），７．００（１Ｈ，ｔ），７．１５－７．１６（１Ｈ，ｍ），７．３５－７．４０（４Ｈ，ｍ），８．１３（１Ｈ，ｓ），８．３８（１Ｈ，ｄ），１１．６３（１Ｈ，ｓ），
ｍ／ｚ（ＥＳＩ＋）（Ｍ＋Ｈ）＋＝５０６；ＨＰＬＣ　ｔＲ＝１．６２分。

【０２６１】
中間体１：４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボン酸

【０２６２】
【化６４】



【０２６３】
４－［（２－メチルプロパン－２－イル）オキシカルボニルアミノ］ピペリジン－４－カルボン酸（１１５．６ｇ）の、CH_3CN－H_2O（６Ｌ）中の混合物に、$NaHCO_3$（１８１ｇ）を、続いて４－クロロ７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン（７２．７ｇ）を加えた。混合物を還流で一晩、窒素下で２４時間加熱し、そして次いでＥｔＯＡｃ（１Ｌ×４）で抽出した。水層を濃縮し、そしてＭｅＯＨ（１．５Ｌ）を加えた。混合物を３０分間４５℃で震盪し、そして濾過した。濾液を再び濃縮し、そしてH_2O（３００ｍＬ）中に溶解した。６ＮのＨＣｌをｐＨが４．５に達するまで加えた（約８０ｍＬ）。混合物を濾過し、そしてケーキを真空下で乾燥して、粗製の生成物を得て、これをシリカゲルのクロマトグラフィー（ＭｅＯＨ：ＤＣＭ＝１：３で溶出）によって更に精製して、４－［（２－メチルプロパン－２－イル）オキシカルボニルアミノ］－１－（３，５，７－トリアザビシクロ［４．３．０］ノナ－２，４，８，１０－テトラエン－２－イル）ピ

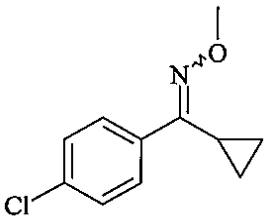
ペリジン－４－カルボン酸を、淡灰色の固体（１０５ｇ、６３％）として得た。
１Ｈ　ＮＭＲ（４００．１３ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　１．４０（９Ｈ，ｓ），１．８８－１．９５（２Ｈ，ｍ），２．０２－２．０６（２Ｈ，ｍ），３．４４－３．５１（２Ｈ，ｍ），４．３０（２Ｈ，ｄ），６．６０－６．６１（１Ｈ，ｍ），７．１６－７．１８（１Ｈ，ｍ），７．２９（１Ｈ，ｓ），８．１４（１Ｈ，ｓ），１１．６８（１Ｈ，ｓ）．
ＭＳ　ｍ／ｅ　ＭＨ$^+$　３６２。

【０２６４】

中間体２：（４－クロロフェニル）（シクロプロピル）メタノンＯ－メチルオキシム

【０２６５】

【化６５】



【０２６６】

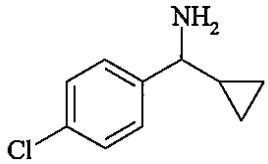
メトキシルアミン塩酸塩（２．００４ｇ）を、ピリジン（６０ｍＬ）中の（４－クロロフェニル）（シクロプロピル）メタノン（２．７１ｇ）に２５℃で加えた。得られた溶液を２５℃で２４時間攪拌した。ピリジンを真空中で除去し、そして残った固体をエーテルで抽出した。濾過及び溶媒の蒸発により、粗製の（４－クロロフェニル）（シクロプロピル）メタノンＯ－メチルオキシム（２．７５ｇ、８７％）を、黄色の油状物として得た。この物質を更なる精製無しに次の工程で直接使用した。
ＭＳ　ｍ／ｅ　ＭＨ$^+$　２１０。

【０２６７】

中間体３：（４－クロロフェニル）（シクロプロピル）メタンアミン

【０２６８】

【化６６】



【０２６９】

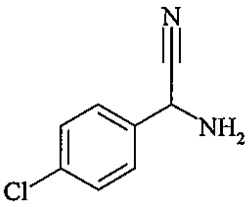
ボランテトラヒドロフラン複合体（ＴＨＦ中の１Ｎ、６５．６ｍＬ）を、ＴＨＦ（１００ｍＬ）中の、（４－クロロフェニル）（シクロプロピル）メタノンＯ－メチルオキシム（中間体２）（２．７５ｇ）に２５℃の窒素下で加えた。得られた溶液を還流で３時間撹拌し、次いで０℃に冷却した。水を注意深く加え、次いでＮａＯＨ水溶液（２０％、１００ｍＬ）を加えた。得られた混合物を還流で一晩撹拌し、次いで室温まで冷却させた。生成物をヘキサン中に抽出し、次いで硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして蒸発して、（４－クロロフェニル）（シクロプロピル）メタンアミンを、透明な油状物（２．２０５ｇ、９３％）として得た。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００．１３ＭＨｚ，ＣＤＣｌ３）δ　０．２４－０．２９（１Ｈ，ｍ），０．３０－０．１３（１Ｈ，ｍ），０．４５－０．５０（１Ｈ，ｍ），０．５８－０．６４（１Ｈ，ｍ），１．０１－１．０９（１Ｈ，ｍ），１．７７（２Ｈ，ｓ），３．２０（１Ｈ，ｄ），７．２８－７．３２（２Ｈ，ｍ），７．３３－７．３６（２Ｈ，ｍ）。

【０２７０】

中間体４：２－アミノ－２－（４－クロロフェニル）アセトニトリル

【０２７１】

【化６７】



【０２７２】

リチウムビス（トリメチルシリル）アミド（４２．７ｍＬ）を、ＴＨＦ（１００ｍＬ）中の４－クロロベンズアルデヒド（５ｇ）に－４０℃の窒素下で加えた。得られた溶液を室温に温め、そして４時間攪拌した。次いでα－ヒドロキシイソブチロニトリル（アセトンシアノヒドリン、６．５０ｍＬ）を加え、そして反応混合物を２５℃で更に１２時間攪拌し、次いで飽和$NaHCO_3$（５０ｍＬ）でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（３×１００ｍＬ）で抽出し、有機層を$MgSO_4$で乾燥し、濾過し、そして蒸発した。次いで粗製の物質をシリカのフラッシュクロマトグラフィーによって、イソヘキサン中の０から１００％までのＥｔＯＡｃの溶出勾配で精製した。純粋な画分を乾燥状態まで蒸発して、２－アミノ－２－（４－クロロフェニル）アセトニトリルを無色の油状物として得て、これは、静置により固化して、白色の固体（３．４０ｇ、５７．４％）を与えた。

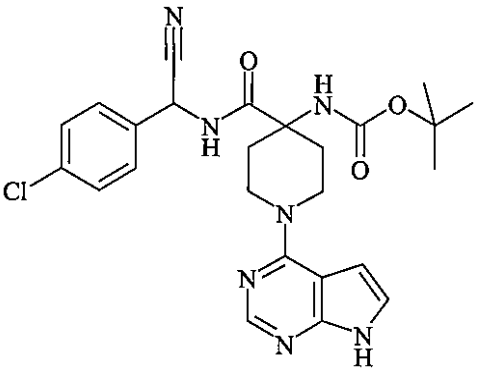
１Ｈ　ＮＭＲ（４００．１３ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ　１．８５（２Ｈ，ｓ），４．８２（１Ｈ，ｓ），７．３０－７．３４（２Ｈ，ｍ），７．３９－７．４３（２Ｈ，ｍ）。

【０２７３】

中間体５：４－（（４－クロロフェニル）（シアノ）メチルカルバモイル）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－イルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【０２７４】

【化６８】



【０２７５】

ヘキサフルオロリン酸Ｏ－（７－アザベンゾトリアゾール－１－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルウロニウム（ＨＡＴＵ、０．４５６ｇ）を、ＤＭＡ（５ｍＬ）中の４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボン酸（中間体１）（０．３６１ｇ）、２－アミノ－２－（４－クロロフェニル）アセトニトリル（中間体４）（０．１６７ｇ）及びＮ－エチルジイソプロピルアミン（０．５２３ｍＬ、３．００ｍｍｏｌ）に２５℃で加えた。得られた溶液を５０℃で１時間攪拌した。粗製の生成物をＳＣＸカラムを使用するイオン交換クロマトグラフィーによって精製した。所望の生成物を７ＭのNH_3／ＭｅＯＨを使用してカラムから溶出し、そして純粋な画分を乾燥状態まで蒸発して、４－（（４－クロロフェニル）（シアノ）メチルカルバモイル）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－イルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチルを、白色の固体（０．３４３ｇ、６７．３％）として得た。

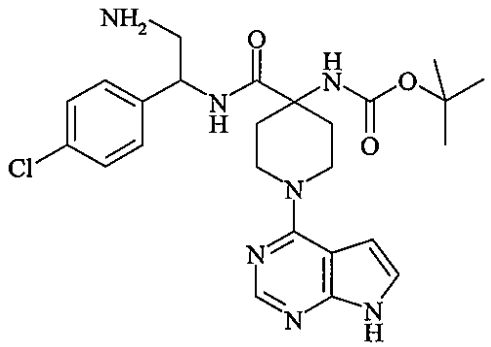
ＭＳ　ｍ／ｅ　MH^+　５１０。

【０２７６】

中間体６：４－（２－アミノ－１－（４－クロロフェニル）エチルカルバモイル）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【０２７７】

【化６９】



【０２７８】

ラネー^{TM}ニッケル（０．２５７ｇ）を、エタノール（３０ｍＬ）中の、４－（（４－クロロフェニル）（シアノ）メチルカルバモイル）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－イルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（中間体５）（０．５１０ｇ）に加えた。水酸化アンモニウム（０．０３９ｍＬ）を加えた。この混合物を水素の風船下に置き、そして４８時間攪拌した。反応混合物をセライトを通して濾過し、そして溶媒を乾燥状態まで蒸発した。反応混合物を乾燥状態まで蒸発し、そしてＤＣＭ（２００ｍＬ）中に再度溶解し、そして水（１２５ｍＬ）で洗浄した。有機層を$MgSO_4$で乾燥し、濾過し、そして蒸発して、粗製の生成物、４－（２－アミノ－１－（４－クロロフェニル）エチルカルバモイル）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルを、無色のゴム状物（０．５１４ｇ、１００％）として得た。この物質を、更なる精製無しに、次の工程で粗製のまま使用した。

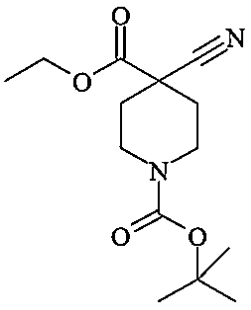
ＭＳ　ｍ／ｅ　MH^+　５１４。

【０２７９】

中間体７：４－シアノピペリジン－１，４－ジカルボン酸１－ｔｅｒｔ－ブチル４－エチル

【０２８０】

【化７０】



【０２８１】

ＬＤＡの溶液（１０７ｍｌ、２１４．０１ｍｍｏｌ）を、４－シアノピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔブチル（３０ｇ、１４３ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（２５０ｍｌ）中の、－７８℃の窒素下の撹拌された溶液に加えた。得られた溶液を－７８℃で３０分間攪拌した。クロロギ酸エチル（１６．３７ｍｌ、１７１．２ｍｍｏｌ）を加えた。得られた溶液を撹拌し、そして室温まで温まらせた。反応混合物を飽和$NaHCO_3$（２５０ｍｌ）でク

エンチし、ＤＣＭで抽出し、そして有機層を飽和食塩水（１００ｍｌ）で洗浄し、次いで$MgSO_4$で乾燥し、濾過し、そして蒸発して、粗製の物質をオレンジ色の油状物として得た。この物質を、シリカのフラッシュクロマトグラフィーによって、イソヘキサン中の１０％のＥｔＯＡｃの溶出勾配で精製した。純粋な画分を乾燥状態まで蒸発して、４－シアノピペリジン－１，４－ジカルボン酸１－ｔｅｒｔ－ブチル４－エチル（２０．８ｇ、５１．６％）を、黄色の油状物として得た。

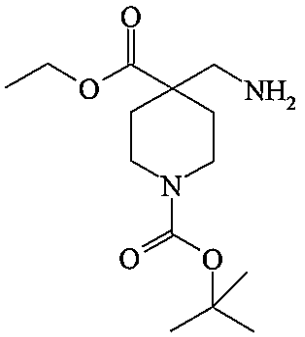
１Ｈ　ＮＭＲ（４００．１３ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ　１．３３（３Ｈ，ｔ），１．４６（９Ｈ，ｓ），１．９６－２．００（２Ｈ，ｍ），２．０４－２．０８（２Ｈ，ｍ），３．１２（２Ｈ，ｓ），４．０９－４．１４（２Ｈ，ｍ），４．２９（２Ｈ，ｑ）。

【０２８２】

中間体８：４－（アミノメチル）ピペリジン－１，４－ジカルボン酸１－ｔｅｒｔ－ブチル４－エチル

【０２８３】

【化７１】



【０２８４】

酢酸（１００ｍｌ）中の、酸化白金（ＩＶ）（０．７２４ｇ、３．１９ｍｍｏｌ）及び４－シアノピペリジン－１，４－ジカルボン酸１－ｔｅｒｔ－ブチル４－エチル（中間体７）（９ｇ、３１．９ｍｍｏｌ）を、５バール及び２５℃の水素の雰囲気下で１日間攪拌した。粗製の生成物をセライトを通して濾過し、そして濾液をＳＣＸカラムを使用するイオン交換クロマトグラフィーによって精製した。所望の生成物を７ＭのNH_3／ＭｅＯＨを使用してカラムから溶出し、そして純粋な画分を乾燥状態まで蒸発して、４－（アミノメチル）ピペリジン－１，４－ジカルボン酸１－ｔｅｒｔ－ブチル４－エチル（７．５９ｇ、８３％）を、無色の油状物として得た。

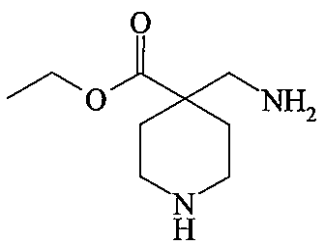
１Ｈ　ＮＭＲ（４００．１３ＭＨｚ，ＣＤＣｌ３）δ　１．２７－１．２８（３Ｈ，ｍ），１．３０－１．３７（２Ｈ，ｍ），１．４１（２Ｈ，ｓ），１．４５（９Ｈ　ｓ），２．１０（２Ｈ，ｄ），２．７８（２Ｈ，ｓ），２．９１－２．９７（２Ｈ，ｍ），３．８９（２Ｈ，ｓ），４．２１（２Ｈ，ｑ）。

【０２８５】

中間体９：４－（アミノメチル）ピペリジン－４－カルボン酸エチル

【０２８６】

【化７２】



【０２８７】

ジオキサン中の４Ｍの塩化水素（３３．２ｍｌ、１３２．７ｍｍｏｌ）を、ジオキサン

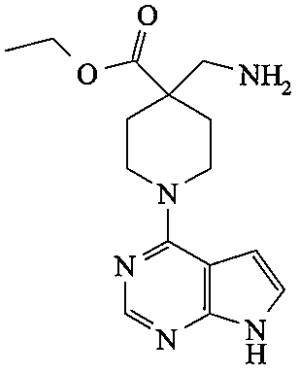
（３５ｍｌ）中の４－（アミノメチル）ピペリジン－１，４－ジカルボン酸１－ｔｅｒｔ－ブチル４－エチル（中間体８）（７．６ｇ、２６．５ｍｍｏｌ）に加えた。得られた溶液を２０℃で３時間撹拌した。粗製の生成物をＳＣＸカラムを使用するイオン交換クロマトグラフィーによって精製した。所望の生成物を７ＭのＮＨ$_3$／ＭｅＯＨを使用してカラムから溶出し、そして純粋な画分を乾燥状態まで蒸発して、４－（アミノメチル）ピペリジン－４－カルボン酸エチル（３．３４ｇ、６７．６％）を、黄色の液体として得た。
１Ｈ　ＮＭＲ（４００．１３ＭＨｚ，ＣＤＣｌ３）δ　１．２３－１．３０（３Ｈ，ｍ），１．２６－１．３７（２Ｈ，ｍ），２．１２（２Ｈ，ｄ），２．６５－２．７２（２Ｈ，ｍ），２．７７（２Ｈ，ｓ），２．９４－２．９９（２Ｈ，ｍ），４．２１（２Ｈ，ｑ）。

【０２８８】

中間体１０：４－（アミノメチル）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボン酸エチル

【０２８９】

【化７３】



【０２９０】

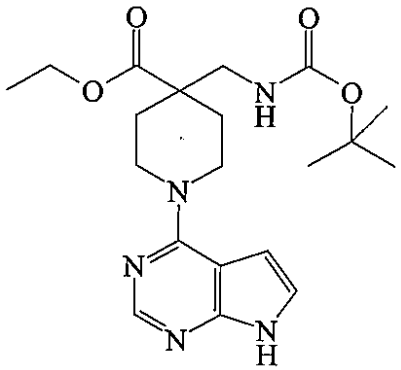
Ｎ－エチルジイソプロピルアミン（３．７０ｍｌ、２１．２６ｍｍｏｌ）を、ＤＭＡ（３５ｍｌ）中の、４－（アミノメチル）ピペリジン－４－カルボン酸エチル（中間体９）（３．３ｇ、１７．７ｍｍｏｌ）及び４－クロロ－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン（２．７２ｇ、１７．７２ｍｍｏｌ）に加えた。得られた溶液を６０℃で１８時間撹拌した。粗製の生成物をＳＣＸカラムを使用するイオン交換クロマトグラフィーによって精製した。所望の生成物を７ＭのＮＨ$_3$／ＭｅＯＨを使用してカラムから溶出し、そして純粋な画分を乾燥状態まで蒸発して、４－（アミノメチル）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボン酸エチル（５．０８ｇ、９５％）を、ベージュ色の固体として得た。
１Ｈ　ＮＭＲ（４００．１３ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　１．２２（３Ｈ，ｔ），１．４４－１．５１（２Ｈ，ｍ），２．０４－２．０７（２Ｈ，ｍ），２．６７（２Ｈ，ｄ），３．２３－３．３０（２Ｈ，ｍ），４．１５（２Ｈ，ｑ），４．３９－４．４４（２Ｈ，ｍ），６．５９（１Ｈ，ｔ），７．１６－７．１７（１Ｈ，ｍ），８．１２（１Ｈ，ｓ），１１．６７（１Ｈ，ｓ）
ＭＳ　ｍ／ｅ　ＭＨ$^+$　３０４。

【０２９１】

中間体１１：４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）メチル）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボン酸エチル

【０２９２】

【化７４】



【０２９３】

ジカルボン酸ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（４７０ｍｇ、２．１５ｍｍｏｌ）を、ＤＣＭ（１０ｍｌ）中の、４－（アミノメチル）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボン酸エチル（中間体１０）（６５３ｍｇ、２．１５ｍｍｏｌ）及びトリエチルアミン（０．３００ｍｌ、２．１５ｍｍｏｌ）に加えた。得られた懸濁液を周囲温度で２時間攪拌した。反応混合物をＤＣＭ（５０ｍＬ）で希釈し、そして水（５０ｍＬ）及び飽和食塩水（５０ｍＬ）で連続して洗浄した。有機層を$MgSO_4$で乾燥し、濾過し、そして蒸発した。粗製の生成物を、シリカのフラッシュクロマトグラフィーによって、イソヘキサン中の２０から１００％までのＥｔＯＡｃの溶出勾配で精製した。純粋な画分を乾燥状態まで蒸発して、４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）メチル）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボン酸エチル（４６８ｍｇ、５３．９％）を、無色の油状物として得て、これは静置により固化した。

１Ｈ　ＮＭＲ（４００．１３ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　１．２２（３Ｈ，ｔ），１．３６－１．３８（９Ｈ，ｍ），１．４２－１．４９（２Ｈ，ｍ），２．０５（２Ｈ，ｄ），３．１３（２Ｈ，ｄ），３．２０（２Ｈ，ｔ），４．０９－４．１４（２Ｈ，ｍ），４．４５（２Ｈ，ｄ），６．５８（１Ｈ，ｄ），６．９４（１Ｈ，ｔ），７．１６（１Ｈ，ｄ），８．１３（１Ｈ，ｄ），１１．６５（１Ｈ，ｓ）．

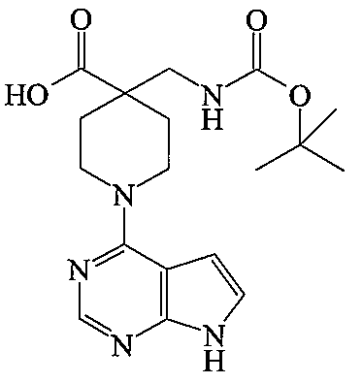
ＭＳ　ｍ／ｅ　MH^+　４０４。

【０２９４】

中間体１２：４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）メチル）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボン酸

【０２９５】

【化７５】



【０２９６】

水酸化リチウム一水和物（０．５５６ｇ、１３．２６ｍｍｏｌ）を、水（６．２５ｍｌ）、ＴＨＦ（２５ｍｌ）及びエタノール（２５．００ｍｌ）中の、４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）メチル）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボン酸エチル（中間体１１）（１．０７ｇ、２．６５ｍｍ

ｏｌ）に加えた。得られた溶液を２０℃で１日間撹拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で希釈し、そして水（２０ｍＬ）で洗浄した。水層を１Ｍのクエン酸溶液でｐＨ５に調節し、次いでＥｔＯＡｃ（３×５０ｍＬ）で抽出した。有機抽出物を飽和食塩水（２５ｍＬ）で洗浄し、次いで$MgSO_4$で乾燥し、濾過し、そして蒸発して、所望の生成物４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）メチル）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボン酸（０．６２８ｇ、６３．１％）を、白色の泡状物として得た。

１Ｈ　ＮＭＲ（４００．１３ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　１．３６（９Ｈ，ｓ），１．４４－１．５１（２Ｈ，ｍ），１．９９－２．０４（２Ｈ，ｍ），３．１４（２Ｈ，ｄ），３．２５（２Ｈ，ｓ），４．４３－４．４６（２Ｈ，ｍ），６．６４（１Ｈ，ｓ），６．８４（１Ｈ，ｔ），７．２１（１Ｈ，ｓ），８．１６（１Ｈ，ｓ），１１．８２（１Ｈ，ｓ）

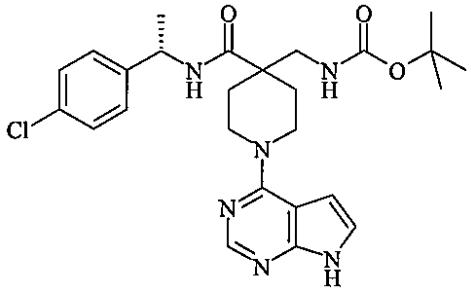
ＭＳ　ｍ／ｅ　MH^+　３７６。

【０２９７】

中間体１３：（Ｓ）－（４－（１－（４－クロロフェニル）エチルカルバモイル）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－イル）メチルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【０２９８】

【化７６】



【０２９９】

ＨＡＴＵ（０．２５１ｇ、０．６６ｍｍｏｌ）を、ＤＭＡ（１０ｍＬ）中の、４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）メチル）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボン酸（中間体１２）（０．２２５ｇ、０．６ｍｍｏｌ）、（Ｓ）－１－（４－クロロフェニル）エタンアミン（０．０９３ｇ、０．６０ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（０．３１４ｍＬ、１．８０ｍｍｏｌ）に２５℃の窒素下で一度に加えた。得られた溶液を６０℃で４時間撹拌した。粗製の生成物をＳＣＸカラムを使用するイオン交換クロマトグラフィーによって精製した。所望の生成物をメタノールを使用してカラムから溶出した。残ったＨＡＴＵをシリカで支持した炭酸塩カラムを通してメタノール溶液を通過させることによって除去した。次いで得られた粗製の生成物を乾燥状態まで蒸発して、（Ｓ）－（４－（１－（４－クロロフェニル）エチルカルバモイル）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－イル）メチルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（０．２５７ｇ、８３％）を、無色のゴム状物として得た。この物質を、更なる精製無しに次の工程で直接使用した。

１Ｈ　ＮＭＲ（４００．１３ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　１．３７（９Ｈ，ｓ），１．３８（３Ｈ，ｄ），１．４８－１．５５（２Ｈ，ｍ），２．１７（２Ｈ，ｄ），３．１２－３．３６（４Ｈ，ｍ），４．２８－４．３４（２Ｈ，ｍ），４．９５－５．０３（１Ｈ，ｍ），６．６５（２Ｈ，ｓ），７．２３－７．２４（１Ｈ，ｍ），７．３５（４Ｈ，ｓ），８．１０（１Ｈ，ｄ），８．１８（１Ｈ，ｓ），１１．９４（１Ｈ，ｓ）．

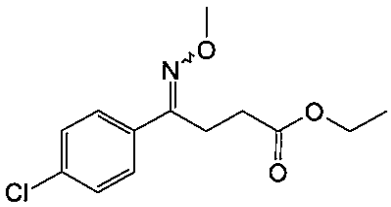
ＭＳ　ｍ／ｅ　MH^+　５１３。

【０３００】

中間体１４：４－（４－クロロフェニル）－４－（メトキシイミノ）ブタン酸エチル

【０３０１】

【化７７】



【０３０２】

エタノール（３０ｍｌ）中の、４－（４－クロロフェニル）－４－オキソブタン酸（２．０ｇ、９．４１ｍｍｏｌ）、メトキシルアミン塩酸塩（０．９８２ｇ、１１．７６ｍｍｏｌ）及び炭酸ナトリウム（０．４７２ｍｌ、１１．２９ｍｍｏｌ）を撹拌し、そして８０℃で４時間加熱した。得られた混合物を室温まで冷却させ、そして濾過した。濾液を蒸発によって濃縮し、次いでイソヘキサン中の１５％ＴＢＭＥで溶出するシリカのフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。純粋な画分を乾燥状態まで蒸発して、４－（４－クロロフェニル）－４－（メトキシイミノ）ブタン酸エチル（１．７９０ｇ、７０．６％）を、無色の油状物として得た。

１Ｈ　ＮＭＲ（３９９．９０２ＭＨｚ，ＣＤＣｌ３）δ　１．２３（３Ｈ，ｔ），２．５３（２Ｈ，ｔ），３．０１（２Ｈ，ｔ），３．９８（３Ｈ，ｓ），４．１１（２Ｈ，ｑ），７．３３（２Ｈ，ｄ），７．５８（２Ｈ，ｄ）．

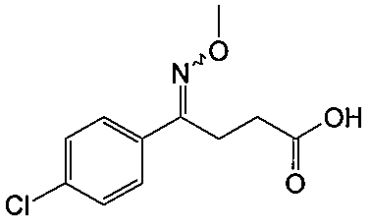
ＭＳ　ｍ／ｅ　MH^+　２７０。

【０３０３】

中間体１５：４－（４－クロロフェニル）－４－（メトキシイミノ）ブタン酸

【０３０４】

【化７８】



【０３０５】

水酸化リチウム（０．６３２ｇ、２６．４０ｍｍｏｌ）を、４－（４－クロロフェニル）－４－（メトキシイミノ）ブタン酸エチル（中間体１４）（１．７８ｇ、６．６０ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（３０ｍｌ）及び水（２０ｍｌ）中の溶液に、２０℃で一度に加えた。得られた溶液を室温で６時間撹拌し、次いで希ＨＣｌで酸性化し、そしてＴＢＭＥ（２×）で抽出した。混合した抽出物を食塩水で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥し、そして蒸発して、４－（４－クロロフェニル）－４－（メトキシイミノ）ブタン酸（１．５２０ｇ、９５％）を、無色の固体として得た。

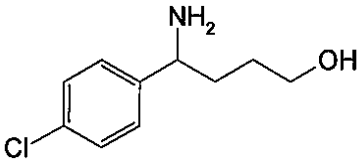
１Ｈ　ＮＭＲ（３９９．９０２ＭＨｚ，ＣＤＣｌ３）δ　２．６１（２Ｈ，ｔ），３．０１（２Ｈ，ｔ），３．９９（３Ｈ，ｓ），７．３４（２Ｈ，ｄ），７．５８（２Ｈ，ｄ）。

【０３０６】

中間体１６：４－アミノ－４－（４－クロロフェニル）ブタン－１－オール

【０３０７】

【化７９】



【０３０８】

テトラヒドロフラン（８ｍｌ）中の、４－（４－クロロフェニル）－４－（メトキシイミノ）ブタン酸（中間体１５）（６．２８ｇ、２６．００ｍｍｏｌ）を、N_2の雰囲気下で氷－メタノール浴中で冷却し、次いでボランテトラヒドロフラン複合体（ＴＨＦ中の１．０Ｍ）（２６ｍｌ、２６．００ｍｍｏｌ）で、２０分の時間をかけて滴下により処理した。得られた溶液を室温まで温まらせ、１時間撹拌し、次いで還流で更に６時間加熱した。氷水で冷却した後、混合物を水（６ｍｌ）で撹拌しながら１０分かけて滴下により処理した。混合物を再び室温まで温まらせ、そして２時間撹拌してから、溶媒の大部分を蒸発した。次いで残渣を氷水で冷却し、そして５０％のＮａＯＨ（水溶液）（６ｍｌ）を撹拌しながら滴下により加えた。得られた混合物を撹拌し、そして９０℃で４時間加熱し、次いで室温に冷却し、そしてEt_2O（３×）で抽出した。混合した抽出物を水で、続いて食塩水で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥し、そして蒸発して、４－アミノ－４－（４－クロロフェニル）ブタン－１－オール（１．１００ｇ、２１．２％）を、無色の粘性の油状物として得て、これを更なる精製無しに使用した。

１Ｈ　ＮＭＲ（３９９．９０２ＭＨｚ，ＣＤＣｌ３）δ　１．５８－１．８４（４Ｈ，ｍ），２．３９（３Ｈ，ｂｒ．ｓ），３．５７－３．６７（２Ｈ，ｍ），３．８８－３．９１（１Ｈ，ｍ），７．２３（２Ｈ，ｄ），７．３０（２Ｈ，ｄ）．

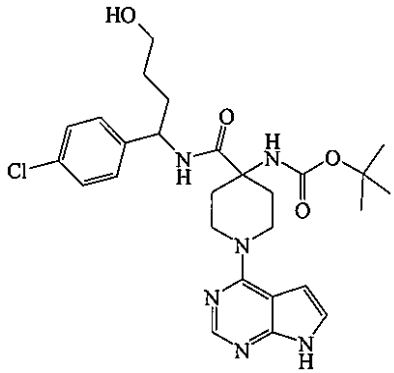
ＭＳ　ｍ／ｅ　MH^+　２００。

【０３０９】

中間体１７：４－（１－（４－クロロフェニル）－４－ヒドロキシブチルカルバモイル）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－イルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【０３１０】

【化８０】



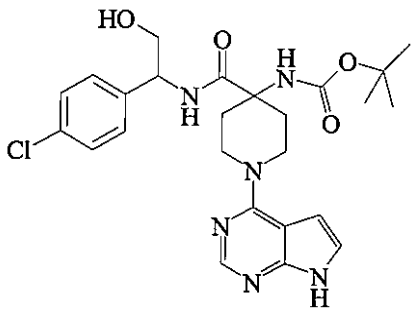
【０３１１】

ヘキサフルオロリン酸Ｏ－（７－アザベンゾトリアゾール－１－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルウロニウム（１６６ｍｇ、０．４４ｍｍｏｌ）を、ＤＭＦ（２．０ｍＬ）中の、４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボン酸（中間体１）（１５０ｍｇ、０．４２ｍｍｏｌ）、４－アミノ－４－（４－クロロフェニル）ブタン－１－オール（中間体１６）（８３ｍｇ、０．４２ｍｍｏｌ）及びＮ－エチルジイソプロピルアミン（０．０８７ｍｌ、０．５０ｍｍｏｌ）に２０℃で分割して加えた。得られた溶液を２０℃で３時間撹拌し、次いで水（１０ｍｌ）でクエンチして、淡黄色の沈澱物を得た。沈澱物を濾過によって収集し、水で洗浄し、そして真空下で乾燥して、４－（１－（４－クロロフ

ェニル）－４－ヒドロキシブチルカルバモイル）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－イルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１５２ｍｇ、６７．４％）を、クリーム色の固体として得て、これを更なる精製無しに使用した。
１Ｈ　ＮＭＲ（３９９．９０２ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ　１．４０（１１Ｈ，ｓ），１．６９－１．７４（２Ｈ，ｍ），１．９３－２．０９（４Ｈ，ｍ），３．３８－３．４３（２Ｈ，ｍ），３．５１－３．６１（２Ｈ，ｍ），４．１９－４．２７（２Ｈ，ｍ），４．３８（１Ｈ，ｂｒｓ），４．７６（１Ｈ，ｑ），６．６５（１Ｈ，ｍ），６．９５（１Ｈ，ｓ），７．２０（１Ｈ，ｍ），７．３３（４Ｈ，ｓ），７．８９（１Ｈ，ｄ），１１．７８（１Ｈ，ｓ）．
ＭＳ　ｍ／ｅ　MH^+　５４３。

【０３１２】
中間体１８：４－（１－（４－クロロフェニル）－２－ヒドロキシエチルカルバモイル）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－イルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【０３１３】
【化８１】



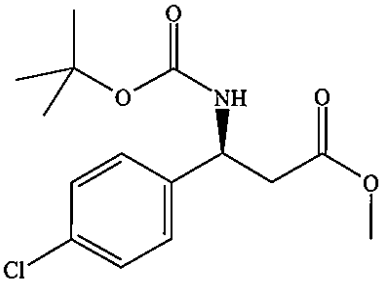
【０３１４】
ヘキサフルオロリン酸Ｏ－（７－アザベンゾトリアゾール－１－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルウロニウム（１４８ｍｇ、０．３９ｍｍｏｌ）を、４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボン酸（中間体１）（１３４ｍｇ、０．３７ｍｍｏｌ）及びＮ－エチルジイソプロピルアミン（０．０７７ｍＬ、０．４４ｍｍｏｌ）の、ＮＭＰ（３ｍＬ）中の撹拌された溶液に一度に加えた。混合物を２－アミノ－２－（４－クロロフェニル）エタノール（７０ｍｇ、０．４１ｍｍｏｌ）（ＣＡＳ^{TM}番号１７９８１１－６４－４、調製のためにはＵＳ２００６／０００４０４５を参照されたい）で処理した。暗色の溶液を１６時間室温で攪拌した。混合物を酢酸エチル及び重炭酸ナトリウム水溶液間に分配した。有機層を水で二回、そして次いで食塩水で洗浄した。有機溶液を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、そして蒸発した。残渣を、シリカのフラッシュクロマトグラフィーによって、シリカ上の勾配溶出（１％メタノール／ＤＣＭから１５％メタノール／ＤＣＭまで）を使用して精製した。生成物を含有する画分を混合して、４－（１－（４－クロロフェニル）－２－ヒドロキシエチルカルバモイル）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－イルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１５２ｍｇ、８０％）を、無色の固体として得た。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３９９．９ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　１．４２（９Ｈ，ｓ），１．９３－２．１２（４Ｈ，ｍ），３．４５－３．６３（４Ｈ，ｍ），４．２２－４．３３（２Ｈ，ｍ），４．７５－４．８８（２Ｈ，ｍ），６．５９－６．６１（１Ｈ，ｍ），７．１４－７．２４（２Ｈ，ｍ），７．３３（４Ｈ，ｓ），７．７６（１Ｈ，ｄ），８．１４（１Ｈ，ｓ），１１．６５（１Ｈ，ｂｒ，ｓ）ｍ／ｚ（ＥＳＩ＋）（Ｍ＋Ｈ）＋＝５１５；ＨＰＬＣ　t_R＝１．９９。

【０３１５】
中間体１９：（Ｓ）－３－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－３－（４－クロ

ロフェニル）プロパン酸メチル

【０３１６】

【化８２】



【０３１７】

ヨードメタン（１．０３８ｍＬ、１６．６８ｍｍｏｌ）を、ＤＭＦ（１５ｍＬ）中の、（Ｓ）－３－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－３－（４－クロロフェニル）プロパン酸（１ｇ、３．３４ｍｍｏｌ）及び炭酸カリウム（０．９２２ｇ、６．６７ｍｍｏｌ）に一度に加えた。得られた懸濁液を８０℃で２４時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、そしてＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）で、水（５０ｍＬ）で希釈した。有機層を$MgSO_4$で乾燥し、濾過し、そして蒸発して、（Ｓ）－３－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－３－（４－クロロフェニル）プロパン酸メチル（１．３４０ｇ、１２８％）を、オレンジ色の固体として得た。

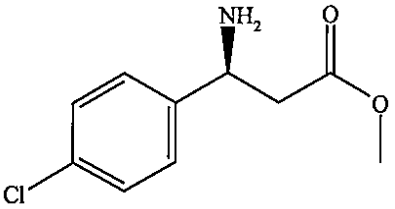
１Ｈ　ＮＭＲ（３９９．９ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　１．３６（９Ｈ，ｓ），２．７１－２．７４（１Ｈ，ｍ），２．７４－２．８０（１Ｈ，ｍ），３．５７（３Ｈ，ｓ），４．９１（１Ｈ，ｄ），７．３３（２Ｈ，ｄ），７．３９（２Ｈ，ｄ），７．４９（１Ｈ，ｄ）．ｍ／ｚ（ＥＳＩ－）（Ｍ－Ｈ）－＝３１２；ＨＰＬＣ　ｔＲ＝２．５７分。

【０３１８】

中間体２０：（Ｓ）－３－アミノ－３－（４－クロロフェニル）プロパン酸メチル（塩酸塩）

【０３１９】

【化８３】



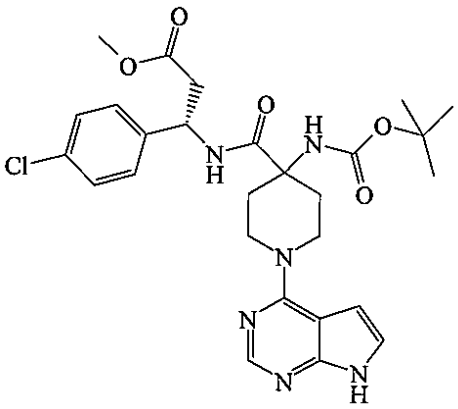
【０３２０】

塩酸（１，４－ジオキサン中の４．０Ｍ）（４．１８ｍＬ、１６．７３ｍｍｏｌ）を、ＤＣＭ（２０ｍＬ）中の、（Ｓ）－３－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－３－（４－クロロフェニル）プロパン酸メチル（中間体１９）（１．０５ｇ、３．３５ｍｍｏｌ）に２０℃で一度に加えた。得られた溶液を２０℃で５時間攪拌した。反応混合物を蒸発して、（Ｓ）－３－アミノ－３－（４－クロロフェニル）プロパン酸メチル（塩酸塩）（０．８５０ｇ、１０２％）を、白色の固体として得た。１Ｈ　ＮＭＲ（３９９．９ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　２．９８－３．０４（１Ｈ，ｍ），３．１６－３．２１（１Ｈ，ｍ），３．５８（３Ｈ，ｓ），４．６２－４．６６（１Ｈ，ｍ），７．５０－７．５２（２Ｈ，ｍ），７．５７－７．５９（２Ｈ，ｍ），８．６６（３Ｈ，ｓ）．ｍ／ｚ（ＥＳＩ＋）（Ｍ＋Ｈ）＋＝２１４；ＨＰＬＣ　ｔＲ＝１．７１分。

【０３２１】

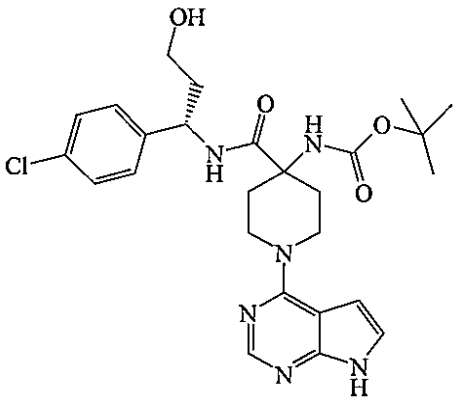
中間体２１：（Ｓ）－３－（４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボキシアミド）－３－（４－クロロフェニル）プロパン酸メチル

【０３２２】
【化８４】



【０３２３】
ヘキサフルオロ－リン酸Ｏ－（７－アザベンゾトリアゾール－１－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルウロニウム（１．１５７ｇ、３．０４ｍｍｏｌ）を、ＮＭＰ（１０ｍＬ）中の、４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボン酸（中間体１）（１ｇ、２．７７ｍｍｏｌ）及びＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（１．００６ｍＬ、６．０９ｍｍｏｌ）に２０℃で一度に加えた。得られた溶液を、２０℃で５分間撹拌した。次いで（Ｓ）－３－アミノ－３－（４－クロロフェニル）プロパン酸メチル（塩酸塩）（中間体２０）（０．６９２ｇ、２．７７ｍｍｏｌ）を溶液に加え、そして室温で３時間撹拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）で希釈し、そして水（２×５０ｍＬ）及び食塩水（５０ｍＬ）で連続して洗浄した。有機層を$MgSO_4$で乾燥し、濾過し、そして蒸発して、粗製の生成物を得た。粗製の生成物を、シリカのフラッシュクロマトグラフィーによって、ＤＣＭ中の０から５％までのＭｅＯＨの溶出勾配で精製した。純粋な画分を乾燥状態まで蒸発して、（Ｓ）－３－（４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボキシアミド）－３－（４－クロロフェニル）プロパン酸メチル（１．２７ｇ、８２％）を、白色の固体として得た。１Ｈ　ＮＭＲ（３９９．９ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　１．４０（９Ｈ，ｓ），１．９９（２Ｈ，ｓ），２．０４－２．０７（２Ｈ，ｍ），２．７９－２．８４（２Ｈ，ｍ），３．５６（３Ｈ，ｓ），３．６０－３．６６（１Ｈ，ｍ），３．６７－３．７０（１Ｈ，ｍ），４．２０（２Ｈ，ｔ），５．２０－５．２６（１Ｈ，ｍ），６．７３（１Ｈ，ｄ），７．１３（１Ｈ，ｓ），７．２７（１Ｈ，ｔ），７．３５（４Ｈ，ｑ），８．１４（１Ｈ，ｄ），８．２１（１Ｈ，ｓ），１１．９８（１Ｈ，ｓ）．ｍ／ｚ（ＥＳＩ＋）（Ｍ＋Ｈ）＋＝５５７；ＨＰＬＣ　ｔＲ＝２．１２分。
【０３２４】
中間体２２：（Ｓ）－４－（１－（４－クロロフェニル）－３－ヒドロキシプロピルカルバモイル）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－イルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル
【０３２５】

【化８５】



【０３２６】

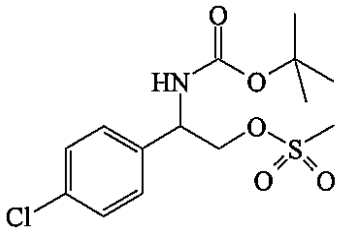
ＬｉＡｌＨ$_4$（２．２８ｍＬ、２．２８ｍｍｏｌ）を、ＴＨＦ（７０ｍＬ）中の、０℃の冷却された窒素下の、（Ｓ）－３－（４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボキシアミド）－３－（４－クロロフェニル）プロパン酸メチル（中間体２１）（１．２７ｇ、２．２８ｍｍｏｌ）に滴下により加えた。得られた溶液を２０℃で１時間攪拌した。反応混合物を水酸化ナトリウム（２Ｍ）（２ｍＬ）及び水（１ｍＬ）でクエンチした。溶液を濾過し、そしてＥｔＯＡｃ（２００ｍＬ）で希釈し、そして水（１００ｍＬ）、水（１００ｍＬ）、及び飽和食塩水（１００ｍＬ）で連続して洗浄した。有機層を$MgSO_4$で乾燥し、濾過し、そして蒸発して、（Ｓ）－４－（１－（４－クロロフェニル）－３－ヒドロキシプロピルカルバモイル）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－イルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１．０４ｇ、８６％）を、白色の固体として得た。Ｍ／ｚ（ＥＳＩ＋）（Ｍ＋Ｈ）＋＝５２９；ＨＰＬＣ　ｔＲ＝２．００分。

【０３２７】

中間体２３：メタンスルホン酸２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－２－（４－クロロフェニル）エチル

【０３２８】

【化８６】



【０３２９】

塩化メタンスルホニル（１．４５１ｇ、１８．７４ｍｍｏｌ）を、ＤＣＭ（４０ｍＬ）中の、０℃に冷却された１－（４－クロロフェニル）－２－ヒドロキシエチルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（４．６３ｇ、１７．０４ｍｍｏｌ）及びＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（６．２３ｍＬ、３５．７８ｍｍｏｌ）に、窒素下で５分の時間をかけて加えた。得られた溶液を２０℃で２時間攪拌した。反応混合物をＤＣＭ（１００ｍＬ）で希釈し、そして水（１００ｍＬ）で連続して洗浄した。有機層を$MgSO_4$で乾燥し、濾過し、そして蒸発して、粗製の生成物を得た。粗製の生成物を、シリカのフラッシュクロマトグラフィーによって、ＤＣＭ中の０から１０％までのＥｔＯＡｃの溶出勾配で精製した。純粋な画分を乾燥状態まで蒸発して、メタンスルホン酸２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－２－（４－クロロフェニル）エチル（３．１２ｇ、５２．３％）を、白色の固体として得た。１Ｈ　ＮＭＲ（３９９．９ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　１．３９（

９Ｈ，ｓ），３．１７（３Ｈ，ｓ），４．２２－４．２８（２Ｈ，ｍ），４．９０（１Ｈ，ｄ），７．４０－７．４６（４Ｈ，ｍ），７．６８（１Ｈ，ｄ）．ｍ／ｚ（ＥＳＩ＋）（Ｍ－Ｈ）－＝３４８；ＨＰＬＣ　ｔＲ＝２．３２分。

【０３３０】

上記の反応で使用した１－（４－クロロフェニル）－２－ヒドロキシエチルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチルは、次のように調製した。２－アミノ－２－（４－クロロフェニル）酢酸（１２ｇ、６４．６５ｍｍｏｌ）を、ＴＨＦ（２００ｍＬ）中で撹拌し、そして水素化ホウ素ナトリウム（５．８２ｇ、１５３．８７ｍｍｏｌ）を、撹拌された溶液に窒素下で一度に加えた。ヨウ素（１６．４１ｇ、６４．６５ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（２０ｍＬ）中の溶液を、温度を氷浴を使用して１５℃より低く維持しながら滴下により加えた。得られた混合物を室温に温め、そして還流で一晩攪拌した。反応をメタノール（４０ｍＬ）の添加によってクエンチした。この溶液の一部（５０ｍＬ）を取出し、そして酢酸エチル及び水間に分配した。有機層を減圧下で濃縮した。残渣を、シリカのＭＰＬＣによって、勾配溶出（０から１０％までのメタノール／ＤＣＭ）を使用して精製した。所望の生成物、２－アミノ－２－（４－クロロフェニル）エタノール（１．３１８ｇ、１１．８８％）を、このようにして、無色の固体として単離した。

１Ｈ　ＮＭＲ（３９９．９ＭＨｚ，ＣＤＣｌ３）δ　２．００（３Ｈ，ｂｒ，ｓ），３．４８－３．５８（１Ｈ，ｍ），３．６８－３．７６（１Ｈ，ｍ），４．０２－４．０８（１Ｈ，ｍ），７．２３－７．３９（４Ｈ，ｍ）．ｍ／ｚ（ＥＳＩ－）（Ｍ－Ｈ）－＝２８４，２８６；ＨＰＬＣ　ｔＲ＝２．２０分。

【０３３１】

残りの溶液をトリエチルアミン（１８．０２ｍＬ、１２９．３１ｍｍｏｌ）及びジカルボン酸ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（１４．１１ｇ、６４．６５ｍｍｏｌ）で処理した。混合物を２時間室温で撹拌してから、酢酸エチル及び水間に分配した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、そして減圧下で濃縮した。残渣を、シリカのＭＰＬＣによって、勾配溶出（１０％の酢酸エチル／ＤＣＭから５０％の酢酸エチル／ＤＣＭまで）を使用して精製した。所望の生成物、１－（４－クロロフェニル）－２－ヒドロキシエチルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（７．９１ｇ、４５．０％）を、このようにして、無色の固体として単離した。不純な画分をＭＰＬＣによって再精製して、第２の収穫（２．４１ｇ、１４％）を得た。

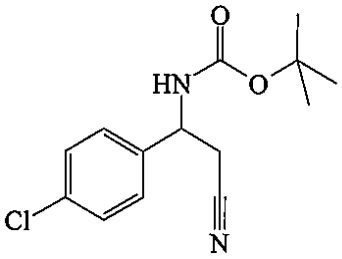
１Ｈ　ＮＭＲ（３９９．９ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　１．３７（９Ｈ，ｓ），３．４１－３．５２（２Ｈ，ｍ），４．４２－４．５８（１Ｈ，ｍ），４．７９（１Ｈ，ｔ），７．２３（１Ｈ，ｄ），７．３１（２Ｈ，ｄ），７．３７（２Ｈ，ｄ）。

【０３３２】

中間体２４：１－（４－クロロフェニル）－２－シアノエチルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【０３３３】

【化８７】



【０３３４】

シアン化ナトリウム（１０５ｍｇ、２．１４ｍｍｏｌ）を、ＤＭＦ（５ｍＬ）中の、メタンスルホン酸２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－２－（４－クロロフェニル）エチル（中間体２３）（３００ｍｇ、０．８６ｍｍｏｌ）に２０℃で加えた。得られた懸濁液を８０℃で３時間撹拌した。反応混合物を乾燥状態まで蒸発し、そして水（１０

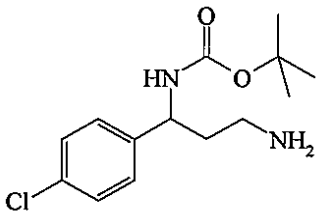
０ｍＬ）中に再度溶解し、そしてＤＣＭで三回（１０ｍＬ）連続して洗浄した。有機層を$MgSO_4$で乾燥し、濾過し、そして蒸発して、粗製の生成物を得た。粗製の生成物を、シリカのフラッシュクロマトグラフィーによって、イソヘキサン中の０から２５％までのＥｔＯＡｃの溶出勾配で精製した。純粋な画分を乾燥状態まで蒸発して、１－（４－クロロフェニル）－２－シアノエチルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２０９ｍｇ、８７％）を、白色の固体として得た。１Ｈ　ＮＭＲ（３９９．９ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　１．３８－１．４２（９Ｈ，ｓ），２．８２－２．８９（２Ｈ，ｍ），４．８９（１Ｈ，ｄ），７．３８－７．４５（４Ｈ，ｍ），７．７６（１Ｈ，ｄ）．ｍ／ｚ（ＥＳＩ＋）（Ｍ－Ｈ）－＝２７９；ＨＰＬＣ　ｔＲ＝２．４２分。

【０３３５】

中間体２５：３－アミノ－１－（４－クロロフェニル）プロピルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【０３３６】

【化８８】



【０３３７】

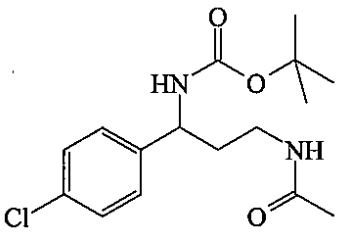
水素化アルミニウムリチウム（０．７１２ｍＬ、０．７１ｍｍｏｌ）を、ＴＨＦ（４ｍＬ）中の、１－（４－クロロフェニル）－２－シアノエチルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（中間体２４）（２００ｍｇ、０．７１ｍｍｏｌ）に、２０℃で窒素下で滴下により加えた。得られた溶液を、２０℃で２時間攪拌した。反応混合物をＮａＯＨ（１Ｍ）（１ｍＬ）でクエンチし、そして溶液を濾過した。溶液をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で希釈し、そして水で二回（１０ｍＬ）洗浄した。有機層を$MgSO_4$で乾燥し、濾過し、そして蒸発して、３－アミノ－１－（４－クロロフェニル）プロピルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２０３ｍｇ、１００％）を、ゴム状物として得た。ｍ／ｚ（ＥＳＩ＋）（Ｍ＋Ｈ）＋＝２８５；ＨＰＬＣ　ｔＲ＝２．３３分。

【０３３８】

中間体２６：３－アセトアミド－１－（４－クロロフェニル）プロピルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【０３３９】

【化８９】



【０３４０】

無水酢酸（０．０８４ｍＬ、０．８９ｍｍｏｌ）を、ＤＣＭ（５ｍＬ）中の、３－アミノ－１－（４－クロロフェニル）プロピルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（中間体２５）（２０３ｍｇ、０．７１ｍｍｏｌ）及びＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．２４８ｍＬ、１．４３ｍｍｏｌ）に２０℃で滴下により加えた。得られた溶液を２０℃で１６時間攪拌した。反応混合物を$NaHCO_3$（２Ｍ）（１０ｍＬ）及び水（１０ｍＬ）でクエンチし、そしてＤＣＭ（２０ｍＬ）で抽出した。有機層を$MgSO_4$で乾燥し、濾過し、そして蒸発して、粗製の生成物を得た。粗製の生成物を、シリカのフラッシュクロマト

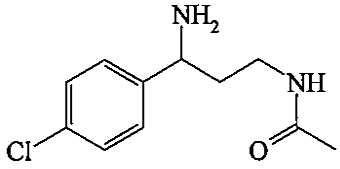
グラフィーによって、ＤＣＭ中の０から２．５％までのＭｅＯＨの溶出勾配で精製した。純粋な画分を乾燥状態まで蒸発して、３－アセトアミド－１－（４－クロロフェニル）プロピルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１４２ｍｇ、６１．０％）を、白色の固体として得た。１Ｈ　ＮＭＲ（３９９．９ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　１．３６（９Ｈ，ｓ），１．６７－１．８２（２Ｈ，ｍ），１．７９（３Ｈ，ｓ），２．９７（２Ｈ，ｑ），４．５０（１Ｈ，ｄ），７．３２（２Ｈ，ｄ），７．３８（２Ｈ，ｄ），７．４３－７．４５（１Ｈ，ｍ），７．７９（１Ｈ，ｓ）．ｍ／ｚ（ＥＳＩ＋）（Ｍ＋Ｈ）＋＝３２７；ＨＰＬＣ　ｔＲ＝２．０３分。

【０３４１】

中間体２７：Ｎ－（３－アミノ－３－（４－クロロフェニル）プロピル）アセトアミド

【０３４２】

【化９０】



【０３４３】

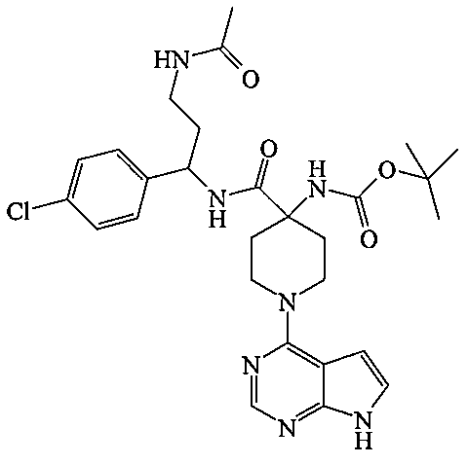
３－アセトアミド－１－（４－クロロフェニル）プロピルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（中間体２６）（１４２ｍｇ、０．４３ｍｍｏｌ）を、ＴＦＡ（２ｍＬ）に２０℃で加えた。得られた溶液を２０℃で４０分間攪拌した。反応混合物を蒸発し、そしてＳＣＸカラムを使用するイオン交換クロマトグラフィーによって精製した。所望の生成物を７ＭのNH_3／ＭｅＯＨを使用してカラムから溶出し、そして純粋な画分を乾燥状態まで蒸発して、Ｎ－（３－アミノ－３－（４－クロロフェニル）プロピル）アセトアミド（３９．０ｍｇ、３９．６％）を、無色のゴム状物として得た。ｍ／ｚ（ＥＳＩ＋）（Ｍ＋Ｈ）＋＝２２７；ＨＰＬＣ　ｔＲ＝１．３２分。

【０３４４】

中間体２８：４－（３－アセトアミド－１－（４－クロロフェニル）プロピルカルバモイル）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－イルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【０３４５】

【化９１】



【０３４６】

ヘキサフルオロリン酸Ｏ－（７－アザベンゾトリアゾール－１－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルウロニウム（９８ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ）を、ＮＭＰ（２ｍＬ）中の、４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボン酸（中間体１）（６２．２ｍｇ、

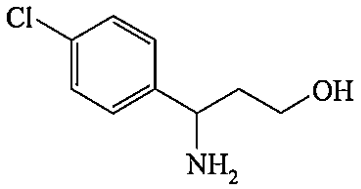
０．１７ｍｍｏｌ）及びＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．０８５ｍＬ、０．５２ｍｍｏｌ）に、２０℃の窒素下で一度に加えた。得られた溶液を２０℃で５分間撹拌した。次いでＮＭＰ（２ｍＬ）中の、Ｎ－（３－アミノ－３－（４－クロロフェニル）プロピル）アセトアミド（中間体２７）（３９ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）を反応物に加え、そして１時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、そしてＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で希釈し、そして水（２０ｍＬ）で洗浄した。有機層を$MgSO_4$で乾燥し、濾過し、そして蒸発して、４－（３－アセトアミド－１－（４－クロロフェニル）プロピルカルバモイル）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－イルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１．０４ｇ、８６％）を、白色の固体として得た。ｍ／ｚ（ＥＳＩ＋）（Ｍ＋Ｈ）＋＝５７０；ＨＰＬＣ　ｔＲ＝１．９５分。

【０３４７】

中間体２９：３－アミノ－３－（４－クロロフェニル）プロパン－１－オール

【０３４８】

【化９２】



【０３４９】

ボラン－テトラヒドロフラン複合体（９４．０ｍＬ、９３．９２ｍｍｏｌ）を、３－アミノ－３－（４－クロロフェニル）プロピオン酸（２．５０ｇ、１２．５２ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（７５ｍＬ）中の撹拌された懸濁液に、０℃で２０分の時間をかけて窒素下で滴下により加えた。得られた懸濁液を０℃で３０分間、次いで２２℃で５時間攪拌した。反応混合物をメタノール（５００ｍＬ）中に滴下により加えた。混合物を濃縮し、メタノール（２５０ｍＬ）中に再度溶解し、そして再度濃縮した（この過程を三回繰り返した）。残渣をＤＣＭ（２００ｍＬ）中に溶解し、そして１ＮのＮａＯＨ（１５０ｍＬ）で洗浄した。水層をＤＣＭ（５×１００ｍＬ）で抽出し、そして抽出物を有機層と混合した。混合した有機物を飽和食塩水（２×１５０ｍＬ）で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥し、そして濃縮して、白色の半固体を得た。粗製の生成物を、シリカのフラッシュクロマトグラフィーによって、ＤＣＭ中の５から７％までの（１０：１のＭｅＯＨ／濃NH_3（水溶液））の溶出勾配で精製した。純粋な画分を乾燥状態まで蒸発して、３－アミノ－３－（４－クロロフェニル）プロパン－１－オール（１．３２０ｇ、５６．８％）を、白色の固体として得た。

１Ｈ　ＮＭＲ（３９９．９０２ＭＨｚ，ＣＤＣｌ３）δ　１．８７（２Ｈ，ｍ），２．３４（２Ｈ，ｂｒ．ｓ），３．７９（２Ｈ，ｍ），４．１３（１Ｈ，ｔ），７．２４（２Ｈ，ｄ），７．３２（２Ｈ，ｄ）．

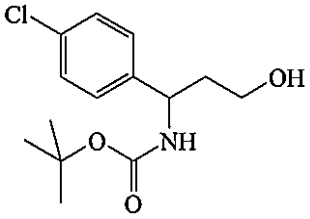
ＭＳ　ｍ／ｅ　MH^+　１６９。

【０３５０】

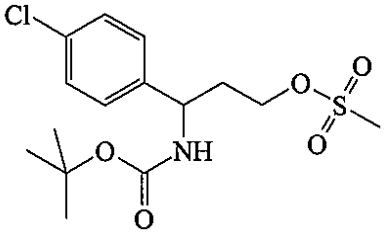
中間体３０：１－（４－クロロフェニル）－３－ヒドロキシプロピルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【０３５１】

【化９３】

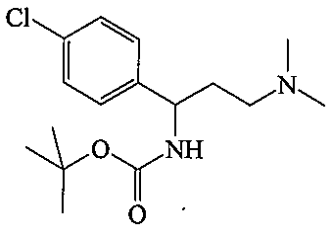


【０３５２】
ジカルボン酸ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（０．７０５ｇ、３．２３ｍｍｏｌ）を、ＤＣＭ（３０ｍＬ）中の、３－アミノ－３－（４－クロロフェニル）プロパン－１－オール（中間体２９）（０．５００ｇ、２．６９ｍｍｏｌ）に２２℃で加えた。得られた溶液を２２℃で２時間攪拌した。混合物を濃縮し、そして残渣を、シリカのフラッシュクロマトグラフィーによって、ＤＣＭ中の０から４％までの（１０：１のＭｅＯＨ／濃NH_3（水溶液））の溶出勾配で精製した。純粋な画分を乾燥状態まで蒸発して、１－（４－クロロフェニル）－３－ヒドロキシプロピルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（０．７５９ｇ、９９％）を、白色の固体として得た。
１Ｈ　ＮＭＲ（３９９．９０２ＭＨｚ，ＣＤＣｌ３）δ　１．４３（９Ｈ，ｓ），１．８１（１Ｈ，ｍ），２．０４（１Ｈ，ｍ），２．７４（１Ｈ，ｂｒ．ｓ），３．６９（２Ｈ，ｍ），４．８８（１Ｈ，ｂｒ．ｓ），５．０４（１Ｈ，ｄ），７．２３（２Ｈ，ｄ），７．３２（２Ｈ，ｄ）．
ＭＳ　ｍ／ｅ　MH^-　２８４，２８６。
【０３５３】
中間体３１：メタンスルホン酸３－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－３－（４－クロロフェニル）プロピル
【０３５４】
【化９４】



【０３５５】
塩化メタンスルホニル（０．０９７ｍＬ、１．２５ｍｍｏｌ）を、ＤＣＭ（１５ｍＬ）中の、１－（４－クロロフェニル）－３－ヒドロキシプロピルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（中間体３０）（０．３２６ｇ、１．１４ｍｍｏｌ）及びトリエチルアミン（０．１９１ｍＬ、１．３７ｍｍｏｌ）に２２℃で滴下により加えた。得られた溶液を２２℃で２時間攪拌した。混合物を濃縮し、そして残渣を、シリカのフラッシュクロマトグラフィーによって、イソヘキサン中の２０から４０％までのＥｔＯＡｃの溶出勾配で精製した。純粋な画分を乾燥状態まで蒸発して、メタンスルホン酸３－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－３－（４－クロロフェニル）プロピル（０．３６６ｇ、８８％）を、白色の固体として得た。
１Ｈ　ＮＭＲ（３９９．９０２ＭＨｚ，ＣＤＣｌ３）δ　１．４２（９Ｈ，ｓ），２．１９（２Ｈ，ｍ），３．０１（３Ｈ，ｓ），４．２４（２Ｈ，ｍ），４．８２（２Ｈ，ｍ），７．２２（２Ｈ，ｄ），７．３３（２Ｈ，ｄ）．
ＭＳ　ｍ／ｅ　MH^-　３６２，３６４。
【０３５６】
中間体３２：１－（４－クロロフェニル）－３－（ジメチルアミノ）プロピルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル
【０３５７】

【化９５】



【０３５８】

メタンスルホン酸３－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－３－（４－クロロフェニル）プロピル（中間体３１）（０．０７５ｇ、０．２１ｍｍｏｌ）及びヨウ化テトラブチルアンモニウム（０．０１５ｇ、０．０４ｍｍｏｌ）を、ＴＨＦ中のジメチルアミンの溶液（２Ｍ、５．１５３ｍＬ、１０．３１ｍｍｏｌ）中に溶解し、そしてマイクロ波試験管中に密閉した。反応物を１５０℃で３０分間マイクロ波反応器中で加熱し、そして周囲温度に冷却した。反応混合物を濃縮し、ＤＣＭ（２５ｍＬ）で希釈し、そして水（２５ｍＬ）で洗浄した。有機層を相分離濾紙を通して濾過し、そして蒸発した。粗製の生成物を、シリカのフラッシュクロマトグラフィーによって、ＤＣＭ中の４から８％までの（１０：１のＭｅＯＨ／濃NH_3（水溶液））の溶出勾配で精製した。純粋な画分を乾燥状態まで蒸発して、１－（４－クロロフェニル）－３－（ジメチルアミノ）プロピルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（０．０５４ｍｇ、８４％）を、無色の油状物として得た。

１Ｈ　ＮＭＲ（３９９．９０２ＭＨｚ，ＣＤＣｌ３）δ　１．４０（９Ｈ，ｓ），１．８０（１Ｈ，ｂｒ．ｓ），１．９４（１Ｈ，ｍ），２．２３（６Ｈ，ｓ），２．２６（２Ｈ，ｍ），４．７１（１Ｈ，ｂｒ．ｓ），６．１６（１Ｈ，ｂｒ．ｓ），７．２１（２Ｈ，ｄ），７．２９（２Ｈ，ｄ）．

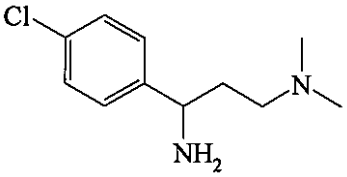
ＭＳ　ｍ／ｅ　MH^+　３１３。

【０３５９】

中間体３３：１－（４－クロロフェニル）－Ｎ３，Ｎ３－ジメチルプロパン－１，３－ジアミン

【０３６０】

【化９６】



【０３６１】

塩化水素（ジオキサン中の４Ｍ、１．１３２ｍＬ、３２．６１ｍｍｏｌ）を、ＤＣＭ（５ｍＬ）及びメタノール（２ｍＬ）の混合物中の、１－（４－クロロフェニル）－３－（ジメチルアミノ）プロピルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（中間体３２）（０．０５１ｇ、０．１６ｍｍｏｌ）に２２℃で加えた。得られた溶液を２２℃で４時間攪拌した。混合物を濃縮し、そして残渣をＳＣＸカラムを使用するイオン交換クロマトグラフィーによって精製した。所望の生成物を、２ＭのNH_3／ＭｅＯＨを使用してカラムから溶出し、そして純粋な画分を乾燥状態まで蒸発して、１－（４－クロロフェニル）－Ｎ３，Ｎ３－ジメチルプロパン－１，３－ジアミン（０．０３２ｇ、９２％）を、無色の油状物として得た。

１Ｈ　ＮＭＲ（３９９．９０２ＭＨｚ，ＣＤＣｌ３）δ　１．７２－１．８５（２Ｈ，ｍ），２．１９－２．３２（２Ｈ，ｍ），２．２１（６Ｈ，ｓ），３．９９（１Ｈ，ｔ），７．２５－７．３１（４Ｈ，ｍ）．

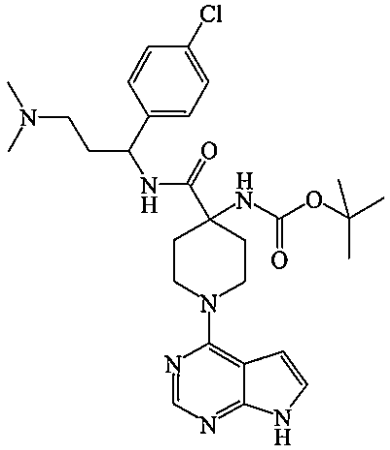
ＭＳ　ｍ／ｅ　MH^+　２１３。

【０３６２】

中間体３４：４－（１－（４－クロロフェニル）－３－（ジメチルアミノ）プロピルカルバモイル）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－イルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【０３６３】

【化９７】



【０３６４】

ヘキサフルオロリン酸Ｏ－（７－アザベンゾトリアゾール－１－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルウロニウム（０．０４４ｇ、０．１２ｍｍｏｌ）を、ＮＭＰ（５ｍＬ）中の、４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボン酸（中間体１）（０．０４０ｇ、０．１１ｍｍｏｌ）及びＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．０２３ｍＬ、０．１３ｍｍｏｌ）に２２℃で加えた。得られた懸濁液を５０℃で１０分間攪拌した。混合物を周囲温度に冷却し、そして１－（４－クロロフェニル）－Ｎ３，Ｎ３－ジメチルプロパン－１，３－ジアミン（中間体３３）（０．０２３ｇ、０．１１ｍｍｏｌ）をＮＭＰ（２ｍＬ）中の溶液として加えた。混合物を２２℃で３日間撹拌した。混合物をメタノールで希釈し、そしてＳＣＸカラムを使用するイオン交換クロマトグラフィーによって精製した；所望の生成物を、ＤＣＭ中の３０％の（ＭｅＯＨ中の２ＭのNH_3）を使用してカラムから溶出し、そして生成物を含有する画分を乾燥状態まで蒸発した。粗製の生成物を、シリカのフラッシュクロマトグラフィーによって、ＤＣＭ中の２から６％までの（１０：１のＭｅＯＨ／濃NH_3（水溶液））の溶出勾配で精製した。純粋な画分を乾燥状態まで蒸発して、４－（１－（４－クロロフェニル）－３－（ジメチルアミノ）プロピルカルバモイル）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－イルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（０．０４７ｇ、７６％）を、白色の固体として得た。１Ｈ　ＮＭＲ（３９９．９０２ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ　１．４３（９Ｈ，ｓ），１．８２（２Ｈ，ｍ），１．９０－２．０４（５Ｈ，ｍ），２．１４（６Ｈ，ｓ），２．１６（２Ｈ，ｍ），３．５４（２Ｈ，ｍ），４．２５（２Ｈ，ｍ），４．８６（１Ｈ，ｄｔ），６．６１（１Ｈ，ｄｄ），７．０９（１Ｈ，ｂｒ．ｓ），７．１７（１Ｈ，ｄｄ），７．３３（４Ｈ，ｓ（ｒｏｏｆ　ｅｆｆｅｃｔ）），８．１４（１Ｈ，ｓ），８．４５（１Ｈ，ｄ），１１．６５（１Ｈ，ｓ）．

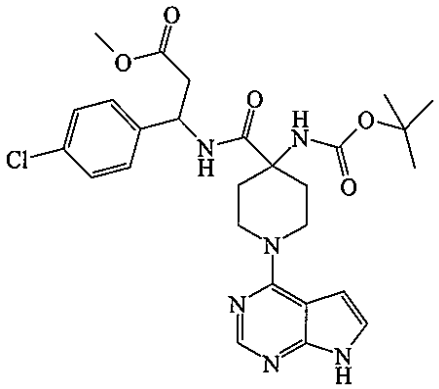
ＭＳ　ｍ／ｅ　MH^+　５５６。

【０３６５】

中間体３５：３－（４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボキシアミド）－３－（４－クロロフェニル）プロパン酸メチル

【０３６６】

【化９８】



【０３６７】

ヘキサフルオロ－リン酸Ｏ－（７－アザベンゾトリアゾール－１－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルウロニウム（８４ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）を、Ｎ－メチル－２－ピロリジノン（１．５ｍＬ）中の、４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボン酸（中間体１）（７２．３ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ）、３－アミノ－３－（４－クロロ－フェニル）－プロピオン酸メチルエステル塩酸塩（５０ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ）及びＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．１０４ｍＬ、０．６０ｍｍｏｌ）に２０℃のアルゴン下で一度に加えた。得られた溶液を５時間攪拌した。反応混合物を、Ｗａｔｅｒｓ　Ｘ－Ｂｒｉｄｇｅ逆相カラム（Ｃ－１８、５ミクロンのシリカ、直径１９ｍｍ、長さ１００ｍｍ、流速４０ｍｌ／分）を使用する分離用ＨＰＬＣによって、溶出剤としての水（０．２％の炭酸アンモニウムを含有）及びアセトニトリルの減少する極性の混合物で精製した。所望の化合物を含有する画分を乾燥状態まで蒸発して、３－（４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボキシアミド）－３－（４－クロロフェニル）プロパン酸メチル（７１．０ｍｇ、６３．８％）を、白色の結晶質の固体として得た。

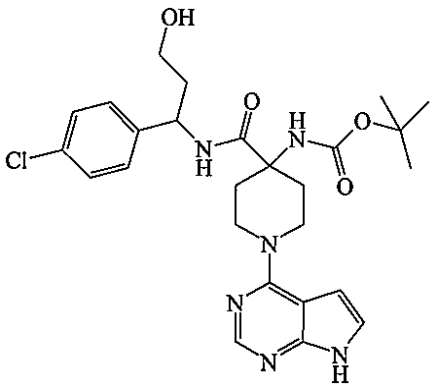
１Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　１．３６（９Ｈ，ｓ），１．９４－２．００（４Ｈ，ｍ），２．７９－２．８６（２Ｈ，ｄｑ），３．５４（３Ｈ，ｓ），３．５２－３．６１（２Ｈ，ｍ），４．１９（２Ｈ，ｔ），５．２２（１Ｈ，ｑ），６．５６（１Ｈ，ｄ），６．９（１Ｈ　ｂｒｓ），７．１３（１Ｈ，ｄ），７．３３（４Ｈ，ｑ），７．９８（１Ｈ，ｄ），８．１２（１Ｈ，ｓ），１１．５３（１Ｈ，ｓ）．ｍ／ｚ（ＥＳＩ＋）（Ｍ＋Ｈ）＋＝５５７；ＨＰＬＣ　ｔＲ＝３．１８。

【０３６８】

中間体３６：４－（１－（４－クロロフェニル）－３－ヒドロキシプロピルカルバモイル）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－イルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【０３６９】

【化９９】



【０３７０】

水素化ホウ素ナトリウム（１．０１９ｇ、２６．９３ｍｍｏｌ）を、ＥｔＯＨ（４００ｍＬ）中にアルゴン下で溶解された、３－（４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボキシアミド）－３－（４－クロロフェニル）プロパン酸メチル（中間体３５）（１．０ｇ、１．８０ｍｍｏｌ）の撹拌された懸濁液に一度に加えた。得られた懸濁液を２０℃で７０時間撹拌した。数滴の水を加えて、過剰の水素化物をクエンチし、そして混合物を１時間撹拌した。混合物を乾燥状態まで蒸発し、そして残渣をCH_2Cl_2及びＮａＣｌで飽和された水間に分配した。有機相を乾燥し、そして濃縮して、粗製の生成物を白色の結晶として得た。粗製の生成物を、シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーによって、ジクロロメタン中の０から１０％までのメタノールで溶出して精製した。純粋な画分を乾燥状態まで蒸発して、４－（１－（４－クロロフェニル）－３－ヒドロキシプロピルカルバモイル）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－イルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２８６ｍｇ、３０．１％）を、白色の固体として得た。

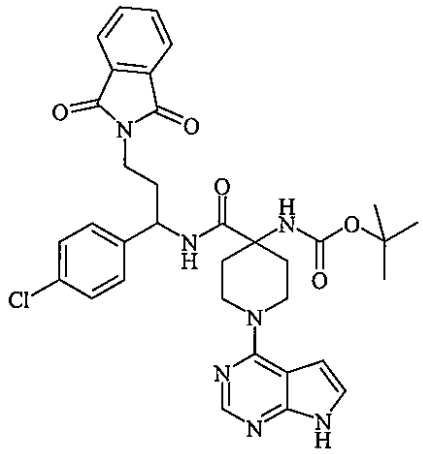
１Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　１．４１（９Ｈ，ｓ），１．７９－１．９９（６Ｈ，ｍ），３．３１－３．３７（２Ｈ，ｍ），３．５１（２Ｈ，ｍ），４．２１－４．２８（２Ｈ，ｍ），４．５５（１Ｈ，ｓ），４．９０（１Ｈ，ｑ），６．５９（１Ｈ，ｄ），７．０６（１Ｈ，ｓ），７．１６（１Ｈ，ｄ），７．３１（４Ｈ，ｓ），８．０１（１Ｈ，ｄ），８．１２（１Ｈ，ｓ），１１．６７（１Ｈ，ｓ）．ｍ／ｚ（ＥＳＩ＋）（Ｍ－Ｈ）－＝５２９；ＨＰＬＣ　ｔＲ＝２．９３分。

【０３７１】

中間体３７：４－（１－（４－クロロフェニル）－３－（１，３－ジオキソイソインドリン－２－イル）プロピルカルバモイル）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－イルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【０３７２】

【化１００】



【０３７３】

トリフェニルホスフィン（１５８ｍｇ）及びフタルイミド（２２．１１ｍｇ）を、ＴＨＦ（１０ｍＬ）中に溶解され、そしてアルゴン下で０℃に冷却された、４－（１－（４－クロロフェニル）－３－ヒドロキシプロピルカルバモイル）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－イルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（中間体３６）（５３ｍｇ）の撹拌された溶液に一度に加えた。得られた溶液を０℃で３０分間撹拌した。アゾジカルボン酸ジエチル（０．０９３ｍＬ）をアルゴン下の０℃で滴下により加えた。得られた懸濁液を０℃で６０分間、そして室温で一晩攪拌した。懸濁液を水でクエンチした。ＴＨＦを真空中で除去し、そして水相をＤＣＭで抽出した。有機相を乾燥し、そして濃縮して、粗製の生成物を得た。粗製の生成物を、シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーによって、ＤＣＭ中の０から１０％までのメタノールで溶出して精

製した。溶媒を乾燥状態まで蒸発して、４－（１－（４－クロロフェニル）－３－（１，３－ジオキソイソインドリン－２－イル）プロピルカルバモイル）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－イルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチルを、白色の固体（１４．００ｍｇ、２１．２３％）として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　１．３７（９Ｈ，ｓ），２．０１（４Ｈ，ｍ），２．０９（２Ｈ，ｍ），３．５８（４Ｈ，ｍ），４．２３（２Ｈ，ｍ），４．８４（１Ｈ，ｑ），６．６０（１Ｈ，ｄ），７．００（１Ｈ，ｍ），７．１６（１Ｈ，ｔ），７．２７（２Ｈ，ｄ），７．３３（２Ｈ，ｄ），７．８２（４Ｈ，ｍ），８．１２（１Ｈ，ｄ），８．１３（１Ｈ，ｓ），１１．６７（１Ｈ，ｓ）．

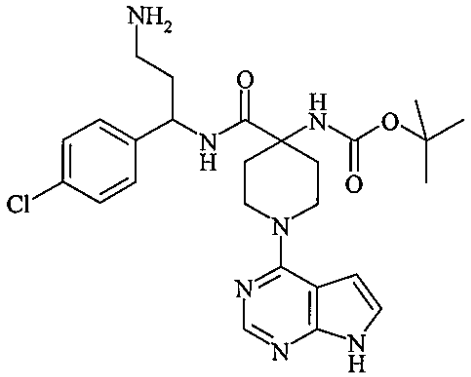
ＭＳ　ｍ／ｅ　ＭＨ$^{+}$　６５８。

【０３７４】

中間体３８：４－（３－アミノ－１－（４－クロロフェニル）プロピルカルバモイル）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－イルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【０３７５】

【化１０１】



【０３７６】

ヒドラジン一水和物（１０．３２μＬ）を、４－（１－（４－クロロフェニル）－３－（１，３－ジオキソイソインドリン－２－イル）プロピルカルバモイル）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－イルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（中間体３７）（１４ｍｇ）のエタノール（１．０ｍＬ）中のアルゴン下で撹拌された懸濁液に加えた。得られた懸濁液を室温で３日間撹拌した。混合物を濾過し、そしてＷａｔｅｒｓ　Ｘ－Ｂｒｉｄｇｅ逆相カラム（Ｃ－１８、５ミクロンシリカ、直径１９ｍｍ、長さ１００ｍｍ）並びに分離用ＨＰＬＣによって、溶出剤として水（０．２％の炭酸アンモニウムを含有）及びアセトニトリルの減少する極性の混合物を使用して精製した。純粋な画分を乾燥状態まで蒸発して、４－（３－アミノ－１－（４－クロロフェニル）プロピルカルバモイル）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－イルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチルを、白色の粉末（５．００ｍｇ、４４．５％）として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$＋ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δ　１．４３（９Ｈ，ｓ），１．９３（２Ｈ，ｓ），２．１９（４Ｈ，ｍ），２．７４（２Ｈ，ｓ）３．５７（４Ｈ，ｍ），４．３９（２Ｈ，ｔ），５．０１（１Ｈ，ｔ），６．５３（１Ｈ，ｄ），７．０７（１Ｈ，ｄ），７．２８（４Ｈ，ｑ），８．１９（１Ｈ，ｓ）．

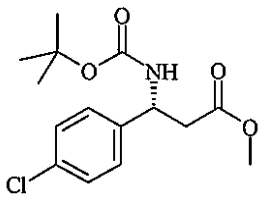
ＭＳ　ｍ／ｅ　ＭＨ$^{+}$　５２８。

【０３７７】

中間体３９：３－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－３－（４－クロロフェニル）プロパン酸（Ｒ）－メチル

【０３７８】

【化１０２】



【０３７９】

ヨードメタン（０．９８７ｍＬ、１５．８５ｍｍｏｌ）を、ＤＭＦ（１５ｍＬ）中の、ｂｏｃ－（Ｒ）－３－アミノ（４－クロロ－フェニル）－プロピオン酸（９５０ｍｇ、３．１７ｍｍｏｌ）及び炭酸カリウム（８７６ｍｇ、６．３４ｍｍｏｌ）に一度に加えた。得られた懸濁液を８０℃で２４時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、そしてＥｔＯＡｃ（２５ｍＬ）で、水（２５ｍＬ）で希釈した。有機層を$MgSO_4$で乾燥し、濾過し、そして蒸発して、３－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－３－（４－クロロフェニル）プロパン酸（Ｒ）－メチル（９９０ｍｇ、１００％）を、オレンジ色の固体として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３９９．９ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　１．３６（９Ｈ，ｓ），２．６７－２．７０（１Ｈ，ｍ），２．７１－２．８０（１Ｈ，ｍ），３．５７（３Ｈ，ｓ），４．９１（１Ｈ，ｄ），７．３２－７．３４（２Ｈ，ｍ），７．３８－７．４０（２Ｈ，ｍ），７．４９（１Ｈ，ｄ）．

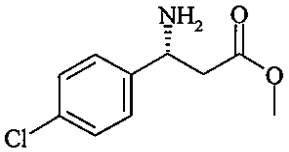
ＭＳ　ｍ／ｅ　MH^+　３１２；ＨＰＬＣ　ｔＲ＝２．５７分。

【０３８０】

中間体４０：３－アミノ－３－（４－クロロフェニル）プロパン酸（Ｒ）－メチル（塩酸塩）

【０３８１】

【化１０３】



【０３８２】

塩酸（ジオキサン中の４．０Ｍ）（７．８９ｍＬ、３１．５５ｍｍｏｌ）を、ＤＣＭ（２０ｍＬ）中の、３－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－３－（４－クロロフェニル）プロパン酸（Ｒ）－メチル（中間体３９）（９９０ｍｇ、３．１６ｍｍｏｌ）に２０℃で一度に加えた。得られた溶液を２０℃で３時間撹拌した。反応混合物を蒸発して、３－アミノ－３－（４－クロロフェニル）プロパン酸（Ｒ）－メチル（塩酸塩）（７７７ｍｇ、９８％）を、黄色の固体として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３９９．９ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　２．９９－３．０５（１Ｈ，ｍ），３．１８－３．２３（１Ｈ，ｍ），３．５８（３Ｈ，ｄ），４．６２－４．６５（１Ｈ，ｍ），７．４９－７．５３（２Ｈ，ｍ），７．５７－７．６１（２Ｈ，ｍ），８．７２（３Ｈ，ｓ）．

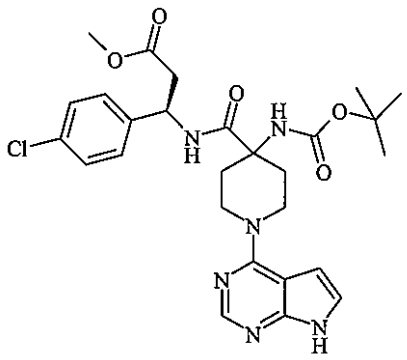
ＭＳ　ｍ／ｅ　MH^+　２１４；ＨＰＬＣ　ｔＲ＝１．７１分。

【０３８３】

中間体４１：３－（４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボキシアミド）－３－（４－クロロフェニル）プロパン酸（Ｒ）－メチル

【０３８４】

【化１０４】



【０３８５】

ヘキサフルオロ－リン酸Ｏ－（７－アザベンゾトリアゾール－１－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルウロニウム（０．５７９ｇ、１．５２ｍｍｏｌ）を、ＮＭＰ（５ｍＬ）中の、４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボン酸（中間体１）（０．５ｇ、１．３８ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（０．５０３ｍＬ、３．０４ｍｍｏｌ）に２０℃で一度に加えた。得られた溶液を２０℃で５分間撹拌した。次いで３－アミノ－３－（４－クロロフェニル）プロパン酸（Ｒ）－メチル（塩酸塩）（中間体４０）（０．３４６ｇ、１．３８ｍｍｏｌ）を溶液に加え、そして室温で３時間撹拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）で希釈し、そして水（５０ｍＬ）、水（５０ｍＬ）及び水（５０ｍＬ）で連続して洗浄した。有機層を$MgSO_4$で乾燥し、濾過し、そして蒸発して、粗製の生成物を得た。粗製の精製物を、シリカのフラッシュクロマトグラフィーによって、ＤＣＭ中の０から５％までのＭｅＯＨの勾配溶出で精製した。純粋な画分を乾燥状態まで蒸発して、３－（４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボキシアミド）－３－（４－クロロフェニル）プロパン酸（Ｒ）－メチル（０．８００ｇ、１００％）を、白色の固体として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３９９．９ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　１．４０（９Ｈ，ｓ），１．９４－１．９８（２Ｈ，ｍ），２．００－２．０１（２Ｈ，ｍ），２．８３（１Ｈ，ｄ），２．８５－２．８７（２Ｈ，ｍ），３．５５（３Ｈ，ｓ），３．６０（２Ｈ，ｓ），４．２１（２Ｈ，ｓ），５．２３（１Ｈ，ｄ），６．６０－６．６１（１Ｈ，ｍ），７．１６－７．１８（１Ｈ，ｍ），７．３５（４Ｈ，ｑ），８．０９－８．１４（２Ｈ，ｍ），１１．６５（１Ｈ，ｓ）．

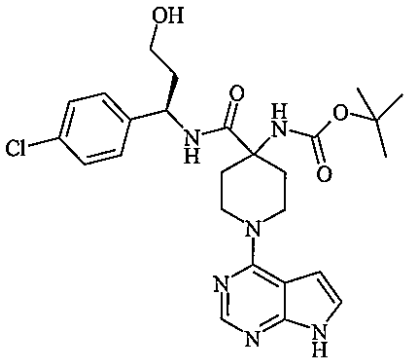
ＭＳ　ｍ／ｅ　MH^+　５５７；ＨＰＬＣ　ｔＲ＝２．２９分。

【０３８６】

中間体４２：４－（１－（４－クロロフェニル）－３－ヒドロキシプロピルカルバモイル）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－イルカルバミン酸（Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル

【０３８７】

【化１０５】



【０３８８】

ＬｉＡｌＨ$_4$（１．３９８ｍＬ、１．４０ｍｍｏｌ）を、ＴＨＦ（４０ｍＬ）中の、窒素下で０℃に冷却された３－（４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボキシアミド）－３－（４－クロロフェニル）プロパン酸（Ｒ）－メチル（中間体４１）（７７９ｍｇ、１．４０ｍｍｏｌ）に滴下により加えた。得られた溶液を２０℃で３時間撹拌した。反応混合物を水（１ｍＬ）でクエンチし、そして２ＭのＨＣｌで中和した。反応混合物を乾燥状態まで蒸発し、そしてＤＣＭ（１００ｍＬ）中に再度溶解し、そして水（１００ｍＬ）で洗浄した。有機層をＭｇＳＯ$_4$で乾燥し、濾過し、そして蒸発して、粗製の生成物を得た。粗製の生成物を、シリカのフラッシュクロマトグラフィーによって、ＤＣＭ中の０から１０％までのＭｅＯＨの溶出勾配で精製した。純粋な画分を混合し、そして蒸発して、４－（１－（４－クロロフェニル）－３－ヒドロキシプロピルカルバモイル）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－イルカルバミン酸（Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル（１６０ｍｇ、２１．６３％）を、固体として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３９９．９ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　１．３７－１．４１（９Ｈ，ｓ），１．８６－１．９２（２Ｈ，ｍ），１．９４（２Ｈ，ｄ），２．００（２Ｈ，ｄ），３．３８（２Ｈ，ｓ），３．５３－３．５５（２Ｈ，ｍ），４．２５（２Ｈ，ｔ），４．５２（１Ｈ，ｓ），４．９１（１Ｈ，ｄ），６．６０－６．６２（１Ｈ，ｍ），７．０１（１Ｈ，ｓ），７．１６－７．１８（１Ｈ，ｍ），７．３３（４Ｈ，ｍ），７．９８－８．００（１Ｈ，ｍ），８．１４（１Ｈ，ｓ），１１．６７（１Ｈ，ｓ）．

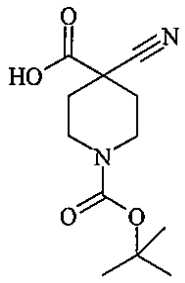
ＭＳ　ｍ／ｅ　ＭＨ$^+$　５２９；ＨＰＬＣ　ｔＲ＝２．０１分。

【０３８９】

中間体４３：１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－４－シアノピペリジン－４－カルボン酸

【０３９０】

【化１０６】



【０３９１】

水酸化リチウムの水溶液（２Ｍ、３９．０ｍＬ、７７．９２ｍｍｏｌ）を、ＴＨＦ（７８ｍＬ）中の、４－シアノピペリジン－１，４－ジカルボン酸１－ｔｅｒｔ－ブチル４－エチル（中間体７）（５．５ｇ、１９．４８ｍｍｏｌ）の撹拌された溶液に２５℃で加えた。得られた混合物を２５℃で３時間撹拌し、そしてＴＬＣによってモニターした。反応

混合物をジエチルエーテル（１５０ｍＬ）で希釈し、そして水（１００ｍＬ）で洗浄した。水層を混合し、そして次いでクエン酸（１Ｎ、２００ｍＬ）で酸性化した。生成物をＤＣＭ中に抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、そして乾燥して、１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－４－シアノピペリジン－４－カルボン酸（４．５０ｇ、９１％）得た。この物質を、更なる精製無しに次の工程で使用した。

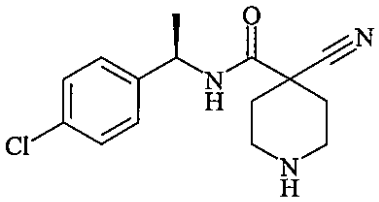
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ３）δ　１．４０（９Ｈ，ｓ），１．８７－１．９７（２Ｈ，ｍ），２．０４（２Ｈ，ｄ），３．０８（２Ｈ，ｔ），４．０５（２Ｈ，ｓ），８．２３（１Ｈ，ｓ）。

【０３９２】

中間体４４：（Ｒ）－Ｎ－（１－（４－クロロフェニル）エチル）－４－シアノピペリジン－４－カルボキシアミド

【０３９３】

【化１０７】



【０３９４】

ヘキサフルオロリン酸Ｏ－（７－アザベンゾトリアゾール－１－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルウロニウム（１．２５５ｇ、３．３０ｍｍｏｌ）を、ＤＭＡ（２０ｍＬ）中の、１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－４－シアノピペリジン－４－カルボン酸（中間体４３）（０．７６３ｇ、３ｍｍｏｌ）、（Ｒ）－１－（４－クロロフェニル）エタンアミン（０．４６２ｍＬ、３．００ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（１．５７２ｍＬ、９．００ｍｍｏｌ）に２５℃の窒素下で一度に加えた。得られた溶液を６０℃で４時間攪拌した。反応混合物を乾燥状態まで蒸発し、そしてＤＣＭ（１５０ｍＬ）中に再度溶解し、そして１Ｍのクエン酸水溶液（５０ｍＬ）、水（５０ｍＬ）、及び飽和炭酸水素ナトリウム（１００ｍＬ）で連続して洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、そして蒸発して、粗製の生成物を得た。このようにして得た粗製の生成物を濃縮し、次いでシリカのフラッシュクロマトグラフィーによって、イソヘキサン中の０から１００％までのＥｔＯＡｃの溶出勾配で精製した。純粋な画分を蒸発して、４－（１－（４－クロロフェニル）エチルカルバモイル）－４－シアノピペリジン－１－カルボン酸（Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル（１．１００ｇ、９４％）を無色のゴム状物として得て、これは、高真空下の乾燥により固化した。次いでこの物質をＤＣＭ（２０．００ｍＬ）中に再度溶解し、そしてトリフルオロ酢酸（２．３１１ｍＬ、３０．００ｍｍｏｌ）を加えた。溶液を室温で３時間攪拌し、その後粗製の生成物をＳＣＸカラムを使用するイオン交換クロマトグラフィーによって精製した。所望の生成物を７Ｎのアンモニア／ＭｅＯＨを使用してカラムから溶出し、そして純粋な画分を乾燥状態まで蒸発して、（Ｒ）－Ｎ－（１－（４－クロロフェニル）エチル）－４－シアノピペリジン－４－カルボキシアミド（０．７２０ｇ、８２％）を、無色のゴム状物として得た。この物質を、更なる精製無しに次の工程で直接使用した。

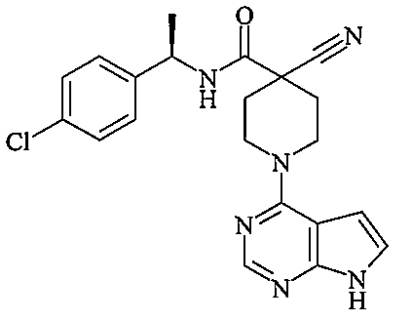
ＭＳ　ｍ／ｅ　MH^{+}　２９２。

【０３９５】

中間体４５：（Ｒ）－Ｎ－（１－（４－クロロフェニル）エチル）－４－シアノ－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボキシアミド

【０３９６】

【化１０８】



【０３９７】

ＤＩＰＥＡ（１．１０１ｍＬ、６．１７ｍｍｏｌ）を、ＤＭＡ（５０ｍＬ）中の、（Ｒ）－Ｎ－（１－（４－クロロフェニル）エチル）－４－シアノピペリジン－４－カルボキシアミド（中間体４４）（７２０ｍｇ、２．４７ｍｍｏｌ）及び６－クロロ－７－デアザプリン（３７９ｍｇ、２．４７ｍｍｏｌ）に２５℃で加えた。得られた溶液を９０℃で３時間撹拌した。粗製の生成物をＳＣＸカラムを使用するイオン交換クロマトグラフィーによって精製した。所望の生成物を、７Ｎのアンモニア／ＭｅＯＨを使用してカラムから溶出し、そして純粋な画分を乾燥状態まで蒸発して、（Ｒ）－Ｎ－（１－（４－クロロフェニル）エチル）－４－シアノ－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボキシアミド（４６．２％）を、オレンジ色の固体として得た。これを、更なる精製無しに次の工程で使用した。

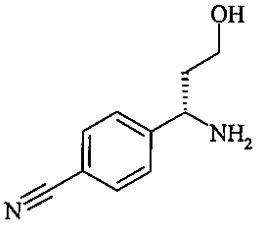
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ　１．３８（３Ｈ，ｄ），１．９４－２．０９（３Ｈ，ｍ），２．１９（３Ｈ，ｔ），４．７２（２Ｈ，ｄ），４．９２（１Ｈ，ｄｄ），６．６１－６．７２（１Ｈ，ｍ），７．２３（１Ｈ，ｄｄ），７．３０－７．４１（４Ｈ，ｍ），８．１８（１Ｈ，ｓ），８．７７（１Ｈ，ｄ），１１．７７（１Ｈ，ｓ）．ＭＳ　ｍ／ｅ　ＭＨ$^{+}$　４０９。

【０３９８】

中間体４６：（Ｓ）－４－（１－アミノ－３－ヒドロキシプロピル）ベンゾニトリル

【０３９９】

【化１０９】

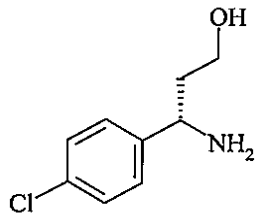


【０４００】

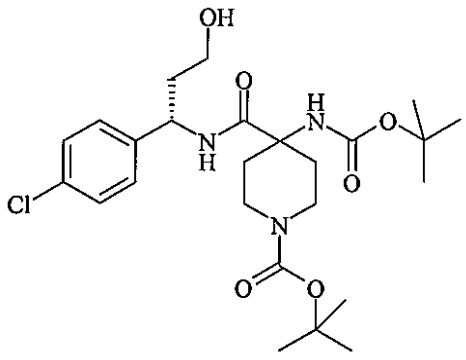
水素化ホウ素ナトリウム（１．０３９ｍＬ、２９．４８ｍｍｏｌ）を、メタノール（２０ｍＬ）中の、（Ｓ）－３－アミノ－３－（４－シアノフェニル）プロパン酸メチル（２．２３ｇ、１０．９２ｍｍｏｌ）に０℃で５分の時間をかけて分割して加えた。得られた溶液を２０℃で２４時間攪拌した。反応混合物を飽和の$NaHCO_3$（５０ｍＬ）でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（３×１００ｍＬ）で抽出し、有機層を飽和食塩水（７５ｍＬ）で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥し、濾過し、そして蒸発して、粗製の生成物を得た。粗製の生成物を、シリカのフラッシュクロマトグラフィーによって、ＤＣＭ中の、アンモニアを伴う０から８％までのＭｅＯＨの溶出勾配で精製した。純粋な画分を乾燥状態まで蒸発して、（Ｓ）－４－（１－アミノ－３－ヒドロキシプロピル）ベンゾニトリル（０．３６８ｇ、１９．１３％）を、無色の油状物として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００．１３ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ　１．８４－１．９３（２Ｈ，ｍ），３．７７－３．８０（２Ｈ，ｍ），４．２２－４．２５（１Ｈ，ｍ），７．４３（２Ｈ

，ｍ），７．６３－７．６６（２Ｈ，ｍ）．
ＭＳ　ｍ／ｅ　ＭＨ$^{+}$　１７７。
【０４０１】
中間体４７：（Ｓ）－３－アミノ－３－（４－クロロフェニル）プロパン－１－オール
【０４０２】
【化１１０】



【０４０３】
ボラン－テトラヒドロフラン複合体（３７６ｍｇ、３７５．６９ｍｍｏｌ）を、（Ｓ）－３－アミノ－３－（４－クロロフェニル）プロパン酸（１０ｇ、５０．０９ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（５００ｍＬ）中の撹拌された０℃の懸濁液に、４５分の時間をかけて窒素下で滴下により加えた。得られた懸濁液を０℃で３０分間、次いで２２℃で５時間攪拌した。反応混合物をメタノール（５００ｍＬ）中に分割して加えた。溶液を室温で３日間撹拌した。混合物を濃縮し、メタノール（２５０ｍＬ）中に再度溶解し、そして再度濃縮した（この過程を三回繰り返した）。残渣をＤＣＭ（７５ｍＬ）中に溶解し、そして１ＮのＮａＯＨ（５０ｍＬ）で洗浄した。水層をＤＣＭ（３×１００ｍＬ）で抽出し、そして抽出物を有機層と混合した。混合した有機物を飽和食塩水（５０ｍＬ）で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥し、そして濃縮して、粗製の生成物を得た。粗製の生成物を、シリカのフラッシュクロマトグラフィーによって、ＤＣＭ中の２から６％までのＭｅＯＨ／アンモニアの溶出勾配で精製した。純粋な画分を乾燥状態まで蒸発して、（Ｓ）－３－アミノ－３－（４－クロロフェニル）プロパン－１－オール（５．７６ｇ、６１．９％）を、白色の固体として得た。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００．１３ＭＨｚ，ＣＤＣｌ３）δ　１．８４－１．９３（２Ｈ，ｍ），３．７６－３．８１（２Ｈ，ｍ），４．１３（１Ｈ，ｔ），７．２３－７．２５（２Ｈ，ｍ），７．３０－７．３４（２Ｈ，ｍ）．
ＭＳ　ｍ／ｅ　ＭＨ$^{+}$　１８６。
【０４０４】
中間体４８：（Ｓ）－４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－４－（１－（４－クロロフェニル）－３－ヒドロキシプロピルカルバモイル）ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル
【０４０５】
【化１１１】



【０４０６】
（Ｓ）－３－アミノ－３－（４－クロロフェニル）プロパン－１－オール（中間体４７

）（１．０９ｇ、５．８７ｍｍｏｌ）を、ＤＭＡ（２０ｍＬ）中の、１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）ピペリジン－４－カルボン酸（中間体７０）（２．０２２ｇ、５．８７ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（３．０８ｍＬ、１７．６１ｍｍｏｌ）に一度に加えた。ヘキサフルオロリン酸Ｏ－（７－アザベンゾトリアゾール－１－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルウロニウム（２．４５６ｇ、６．４６ｍｍｏｌ）を加え、そして得られた溶液を２０℃で２４時間攪拌した。反応混合物を乾燥状態まで蒸発し、次いでＥｔＯＡｃ（３００ｍＬ）で希釈し、そして水（５０ｍＬ）及び飽和食塩水（５０ｍＬ）で連続して洗浄した。有機層を$MgSO_4$で乾燥し、濾過し、そして蒸発し、次いでジエチルエーテルで摩砕して、粗製の（Ｓ）－４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－４－（１－（４－クロロフェニル）－３－ヒドロキシプロピルカルバモイル）ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（４．６６ｇ、１５５％）を、白色の固体として得た。

１Ｈ　ＮＭＲ（４００．１３ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　１．３９（１８Ｈ，ｓ），１．７１－１．９２（６Ｈ，ｍ），３．０６（２Ｈ，ｓ），３．３６（２Ｈ，ｔ），３．５４－３．６５（２Ｈ，ｍ），４．５２（１Ｈ，ｔ），４．８９（１Ｈ，ｑ），６．８９（１Ｈ，ｓ），７．２９－７．３４（４Ｈ，ｍ）．

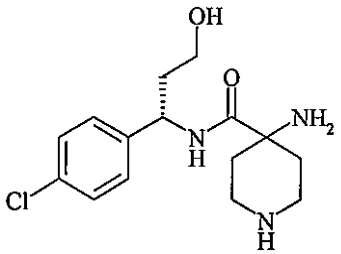
ＭＳ　ｍ／ｅ　$M+Na^+$　５３４。

【０４０７】

中間体４９：（Ｓ）－４－アミノ－Ｎ－（１－（４－クロロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル）ピペリジン－４－カルボキシアミド

【０４０８】

【化１１２】



【０４０９】

ジオキサン中の４Ｍの塩化水素（１１．７２ｍＬ、４６．８７ｍｍｏｌ）を、ジオキサン（３０ｍＬ）中の、（Ｓ）－４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－４－（１－（４－クロロフェニル）－３－ヒドロキシプロピルカルバモイル）ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（中間体４８）（３ｇ、５．８６ｍｍｏｌ）に加えた。得られた溶液を２０℃で２時間攪拌した。反応混合物をメタノール中に溶解し、そしてＳＣＸカラムを使用するイオン交換クロマトグラフィーによって精製した。所望の生成物を３．５Ｎのアンモニア／ＭｅＯＨを使用してカラムから溶出し、そして純粋な画分を乾燥状態まで蒸発して、（Ｓ）－４－アミノ－Ｎ－（１－（４－クロロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル）ピペリジン－４－カルボキシアミド（１．９７０ｇ、１０８％）を、無色のゴム状物として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００．１３ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　１．２０－１．２８（２Ｈ，ｍ），１．７５－１．９１（４Ｈ，ｍ），２．６７－２．８３（２Ｈ，ｍ），３．３０（２Ｈ，ｍ），４．８７（１Ｈ，ｓ），７．３０－７．３７（４Ｈ，ｍ）．

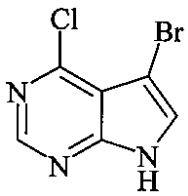
ＭＳ　ｍ／ｅ　MH^+　３１２。

【０４１０】

中間体５０：５－ブロモ－４－クロロ－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン

【０４１１】

【化１１３】



【０４１２】

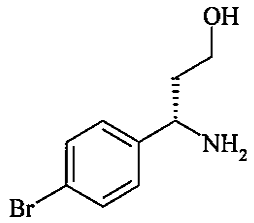
Ｎ－ブロモスクシンイミド（６．８４ｇ、３８．４２ｍｍｏｌ）を、乾燥ＤＣＭ（１２５ｍＬ）中の、４－クロロ－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン（５ｇ、３２．５６ｍｍｏｌ）に２０℃の窒素下で分割して加えた。得られた懸濁液を２０℃で１時間攪拌した。反応混合物を蒸発し、そして得られた褐色の固体を水で摩砕して、紫色の固体を得て、これを濾過によって収集した。粗製の固体を熱ＭｅＯＨで摩砕して、固体を得て、これを濾過によって収集した。熱摩砕を繰返して、５－ブロモ－４－クロロ－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン（５．２３ｇ、６９．１％）を、クリーム色の固体として得た。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００．１３ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　７．９４（１Ｈ，ｓ），８．６３（１Ｈ，ｓ），１２．９５（１Ｈ，ｓ）
ＭＳ　ｍ／ｅ　ＭＨ$^{+}$　２３４。

【０４１３】

中間体５１：（Ｓ）－３－アミノ－３－（４－ブロモフェニル）プロパン－１－オール

【０４１４】

【化１１４】



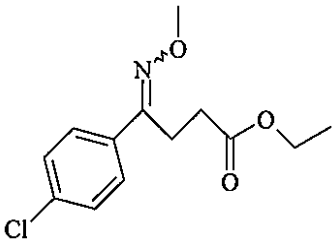
【０４１５】

ボラン－テトラヒドロフラン複合体（７１．７ｍＬ、７１．７０ｍｍｏｌ）を、（Ｓ）－３－アミノ－３－（４－ブロモフェニル）プロパン酸（３．５ｇ、１４．３４ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（８０ｍＬ）中の撹拌された懸濁液に、０℃で３０分の時間をかけて窒素下で滴下により加えた。得られた懸濁液を０℃で３０分間、次いで２２℃で５時間攪拌した。反応混合物をメタノール（２５０ｍＬ）中に分割して加えた。溶液を室温で２４時間攪拌した。混合物を濃縮し、メタノール（２５０ｍＬ）中に再度溶解し、そして再度濃縮した（この過程を三回繰り返した）。残渣をＤＣＭ（７５ｍＬ）中に溶解し、そして１ＮのＮａＯＨ（５０ｍＬ）で洗浄した。水層をＤＣＭ（３×１００ｍＬ）で抽出し、そして抽出物を有機層と混合した。混合した有機物を飽和食塩水（５０ｍＬ）で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥し、そして濃縮して、粗製の生成物を得た。粗製の生成物を、シリカのフラッシュクロマトグラフィーによって、ＤＣＭ中の２から６％までのＭｅＯＨ／アンモニアの溶出勾配で精製した。純粋な画分を乾燥状態まで蒸発して、（Ｓ）－３－アミノ－３－（４－ブロモフェニル）プロパン－１－オール（２．１６０ｇ、６５．５％）を、無色のゴム状物として得た。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００．１３ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ　１．８２－１．９０（２Ｈ，ｍ），３．７６－３．８２（２Ｈ，ｍ），４．１２（１Ｈ，ｔ），７．１７－７．２０（２Ｈ，ｍ），７．４５－７．４９（２Ｈ，ｍ）．
ＭＳ　ｍ／ｅ　ＭＨ$^{+}$　２３０。

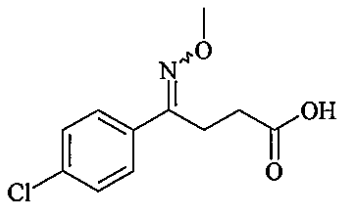
【０４１６】

中間体５２：４－（４－クロロフェニル）－４－（メトキシイミノ）ブタン酸エチル

【０４１７】
【化１１５】

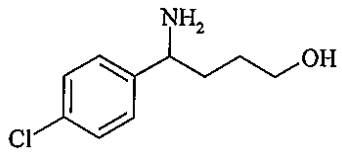


【０４１８】
エタノール（１５０ｍＬ）中の、４－（４－クロロフェニル）－４－オキソブタン酸（１０ｇ、４７．０３ｍｍｏｌ）、メトキシルアミン塩酸塩（４．９１ｇ、５８．７９ｍｍｏｌ）及び炭酸ナトリウム（５．８９ｇ、５６．４４ｍｍｏｌ）を、４時間８０℃で攪拌した。次いで混合物を室温に冷却してから、濾過した。濾液を蒸発によって濃縮し、そしてシリカのフラッシュクロマトグラフィー（溶出剤２０－５０％のＥｔＯＡｃ／イソ－ヘキサン）によって精製した。純粋な画分を乾燥状態まで蒸発して、４－（４－クロロフェニル）－４－（メトキシイミノ）ブタン酸エチル（１２．３３ｇ、９７％）を、オレンジ色の透明な液体として得た。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００．１３ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）１．１３－１．１７（３Ｈ，ｔ），２．２６－２．５０（２Ｈ，ｔ），２．５０－２．５２（１Ｈ，ｑｕ），２．９４－２．９８（２Ｈ，ｔ），３．９４（３Ｈ，ｓ），４．００－４．０５（２Ｈ，ｑ），７．４７－７．４９（２Ｈ，ｄ），７．６６－７．６９（２Ｈ，ｄ）。
【０４１９】
中間体５３：４－（４－クロロフェニル）－４－（メトキシイミノ）ブタン酸
【０４２０】
【化１１６】



【０４２１】
水酸化リチウム一水和物（９．５９ｇ、２２８．５７ｍｍｏｌ）を、水（２５．４ｍＬ）、ＴＨＦ（１０２ｍＬ）及びエタノール（１０２ｍＬ）中の、４－（４－クロロフェニル）－４－（メトキシイミノ）ブタン酸エチル（中間体５２）（１２．３３ｇ、４５．７１ｍｍｏｌ）に加えた。得られた溶液を２０℃で１日間攪拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃ（２００ｍＬ）で希釈し、そして水（２００ｍＬ）で洗浄した。水層を１Ｍのクエン酸溶液でｐＨ５に調節し、次いでＥｔＯＡｃ（３×１５０ｍＬ）で抽出した。有機抽出物を飽和食塩水（２５ｍＬ）で洗浄し、次いで$ＭｇＳＯ_{4}$で乾燥し、濾過し、そして蒸発して、所望の生成物４－（４－クロロフェニル）－４－（メトキシイミノ）ブタン酸（７．６３ｇ、６９．１％）を、明るい黄色の固体として得た。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００．１３ＭＨｚ）２．３９－２．４３（２Ｈ，ｔ），２．９１－２．９５（２Ｈ，ｔ），３．９４（３Ｈ，ｓ），７．４７－７．４９（２Ｈ，ｄ），７．６７－７．６９（２Ｈ，ｄ），１２．２１（１Ｈ，幅広）．
ＭＳ　ｍ／ｅ　$ＭＨ^{+}$　２４２。
【０４２２】
中間体５４：４－アミノ－４－（４－クロロフェニル）ブタン－１－オール
【０４２３】

【化１１７】



【０４２４】

テトラヒドロフラン（３０ｍＬ）中の、４－（４－クロロフェニル）－４－（メトキシイミノ）ブタン酸（中間体５３）（６．４３ｇ、２６．６１ｍｍｏｌ）を、窒素の雰囲気下で氷－メタノール浴中で冷却した。ボラン－テトラヒドロフラン複合体（ＴＨＦ中の１．０Ｍ）（９３ｍＬ、９３．１２ｍｍｏｌ）を２０分の時間をかけて滴下により加えた。得られた溶液を室温まで温まらせ、１時間撹拌し、次いで還流で更に６時間加熱した。氷水中で冷却した後、混合物を水（２０ｍＬ）で撹拌しながら１０分かけて滴下により処理した。混合物を再び室温まで温まらせ、そして２時間撹拌してから、大部分の溶媒を蒸発した。次いで残渣を氷水で冷却し、そして５０％のＮａＯＨ（水溶液）（２０ｍＬ）を撹拌しながら滴下により加えた。得られた混合物を撹拌し、そして９０℃で４時間加熱し、次いで室温に冷却し、そしてＥｔ$_2$Ｏで三回抽出した。混合した抽出物を水で、続いて食塩水で洗浄し、ＭｇＳＯ$_4$で乾燥し、そして乾燥状態まで蒸発した。次いで粗製の生成物を、シリカのフラッシュクロマトグラフィー（溶出剤０－１０％の、ＭｅＯＨ中の７Ｎのアンモニア／ＤＣＭ）によって精製し、そして純粋な画分を蒸発して、４－アミノ－４－（４－クロロフェニル）ブタン－１－オール（３．８８ｇ、７３．０％）を、無色の透明なゴム状物として得た。

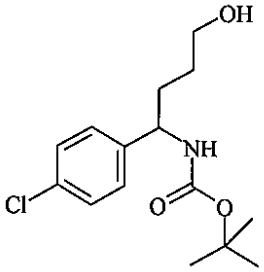
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００．１３ＭＨｚ）１．２５－１．４７（２Ｈ，ｄｍ），１．５１－１．６１（２Ｈ，ｍ），３．３４－３．３８（２Ｈ，ｔ），３．７６－３．７９（１Ｈ，ｔ），７．３３－７．３８（４Ｈ，ｍ）。

【０４２５】

中間体５５：１－（４－クロロフェニル）－４－ヒドロキシブチルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【０４２６】

【化１１８】



【０４２７】

ジカルボン酸ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（１．５８８ｍＬ、６．９１ｍｍｏｌ）を、ＤＣＭ（２０ｍＬ）中の、４－アミノ－４－（４－クロロフェニル）ブタン－１－オール（中間体５４）（１．３８ｇ、６．９１ｍｍｏｌ）に２５℃の窒素下で一度に加えた。得られた溶液を室温で２４時間撹拌した。得られた混合物を乾燥状態まで蒸発し、そして粗製の油状物をイソヘキサンで摩砕して、固体を得て、これを濾過によって収集し、そして真空下で乾燥して、１－（４－クロロフェニル）－４－ヒドロキシブチルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１．８００ｇ、８７％）を、白色の固体として得た。

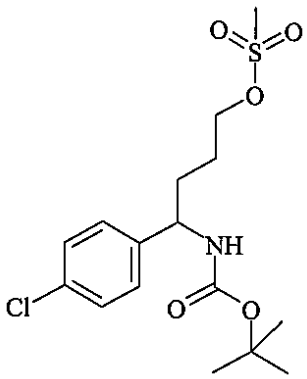
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００．１３ＭＨｚ，ＣＤＣｌ３）δ　１．４０（９Ｈ，ｓ），１．４８－１．６６（２Ｈ，ｍ），１．７８－１．８３（２Ｈ，ｍ），３．６３－３．６８（２Ｈ，ｍ），４．６１（１Ｈ，ｓ），４．８４（１Ｈ，ｓ），７．２１（２Ｈ，ｍ），７．２９－７．３１（２Ｈ，ｍ）。

【０４２８】

中間体５６：メタンスルホン酸４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－４－（４－クロロフェニル）ブチル

【０４２９】

【化１１９】



【０４３０】

塩化メタンスルホニル（０．５１１ｍＬ、６．６０ｍｍｏｌ）を、ＤＣＭ（３０．０ｍＬ）中の、１－（４－クロロフェニル）－４－ヒドロキシブチルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（中間体５５）（１．８０ｇ、６．００ｍｍｏｌ）及びトリエチルアミン（１．００４ｍＬ、７．２０ｍｍｏｌ）に２５℃で１５分の時間をかけて窒素下で滴下により加えた。得られた溶液を室温で３０分間撹拌した。得られた混合物を乾燥状態まで蒸発し、そして残渣をＤＣＭ中に懸濁し、濾過し、そして濾液を、シリカのフラッシュクロマトグラフィーによって、イソヘキサン中の２０から１００％までのＥｔＯＡｃの溶出勾配で精製した。純粋な画分を乾燥状態まで蒸発して、メタンスルホン酸４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－４－（４－クロロフェニル）ブチル（２．２７０ｇ、１００％）を、白色の固体として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００．１３ＭＨｚ，ＣＤＣｌ３）δ　１．４１（９Ｈ，ｓ），１．６７－１．８７（４Ｈ，ｍ），２．９９（３Ｈ，ｓ），４．２３（２Ｈ，ｔ），４．６２（１Ｈ，ｓ），４．７５（１Ｈ，ｓ），７．２０（２Ｈ，ｄ），７．３０－７．３３（２Ｈ，ｄ）．

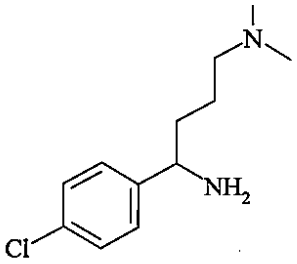
ＭＳ　ｍ／ｅ　Ｍ＋Ｎａ$^{+}$　４００。

【０４３１】

中間体５７：１－（４－クロロフェニル）－Ｎ４，Ｎ４－ジメチルブタン－１，４－ジアミン

【０４３２】

【化１２０】



【０４３３】

ジメチルアミン（８４ｍｇ、１．８５ｍｍｏｌ）及びメタンスルホン酸４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－４－（４－クロロフェニル）ブチル（中間体５６）（７００ｍｇ、１．８５ｍｍｏｌ）を、ＴＨＦ（１０ｍＬ）中に溶解し、そしてマイクロ波試験管中に密封した。反応物を１２０℃で４０分間マイクロ波反応器中で加熱し、そして室

温に冷却した。反応混合物を濃縮し、そして次いでＤＣＭ（１０．００ｍＬ）及びＴＦＡ（２ｍＬ）中に溶解した。反応物を２０℃で２時間攪拌した。粗製の生成物をＳＣＸカラムを使用するイオン交換クロマトグラフィーによって精製した。所望の生成物を３．５Ｎのアンモニア／ＭｅＯＨを使用して溶出し、そして純粋な画分を乾燥状態まで蒸発して、１－（４－クロロフェニル）－Ｎ４，Ｎ４－ジメチルブタン－１，４－ジアミン（３６６ｍｇ、８７％）を、黄色のゴム状物として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００．１３ＭＨｚ，ＣＤＣｌ３）δ　０．７０－０．７９（１Ｈ，ｍ），０．８２－０．９１（１Ｈ，ｍ），０．９３－１．０９（２Ｈ，ｍ），１．２１（６Ｈ，ｓ），１．６４（２Ｈ，ｔ），３．２３（１Ｈ，ｔ），６．５８－６．６６（４Ｈ，ｍ）．

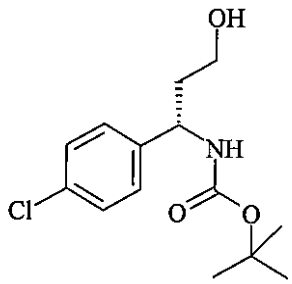
ＭＳ　ｍ／ｅ　ＭＨ$^+$　２２７。

【０４３４】

中間体５８：（Ｓ）－１－（４－クロロフェニル）－３－ヒドロキシプロピルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【０４３５】

【化１２１】



【０４３６】

ジカルボン酸ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（８．０４ｍＬ、３５．０１ｍｍｏｌ）を、ＤＣＭ（２００ｍＬ）中の、（Ｓ）－３－アミノ－３－（４－クロロフェニル）プロパン－１－オール（中間体４７）（６．５ｇ、３５．０１ｍｍｏｌ）に２５℃の窒素下で一度に加えた。得られた溶液を室温で２４時間攪拌した。得られた混合物を乾燥状態まで蒸発し、そして粗製の油状物をイソヘキサンで摩砕して、固体を得て、これを濾過によって収集し、そして真空下で乾燥して、（Ｓ）－１－（４－クロロフェニル）－３－ヒドロキシプロピルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（９．２０ｇ、９２％）を、白色の固体として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３９９．９ＭＨｚ，ＣＤＣｌ３）δ　１．４３（９Ｈ，ｓ），１．７８－１．８４（１Ｈ，ｍ），２．０５（１Ｈ，ｄ），２．７４（１Ｈ，ｓ），３．６７－３．７１（２Ｈ，ｍ），４．８８（１Ｈ，ｓ），５．０４（１Ｈ，ｄ），７．２１－７．２４（２Ｈ，ｍ），７．３０－７．３３（２Ｈ，ｍ）．

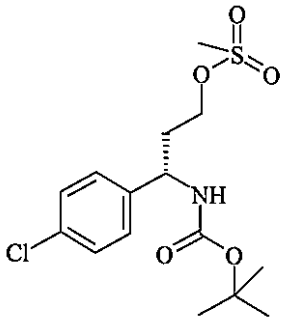
ＭＳ　ｍ／ｅ　Ｍ＋Ｎａ$^+$　３０８。

【０４３７】

中間体５９：（Ｓ）－メタンスルホン酸３－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－３－（４－クロロフェニル）プロピル

【０４３８】

【化１２２】



【０４３９】

塩化メタンスルホニル（２．７４ｍＬ、３５．４１ｍｍｏｌ）を、ＤＣＭ（１６１ｍＬ）中の、（Ｓ）－１－（４－クロロフェニル）－３－ヒドロキシプロピルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（中間体５８）（９．２ｇ、３２．１９ｍｍｏｌ）及びトリメチルアミン（５．３８ｍＬ、３８．６３ｍｍｏｌ）に２５℃で１５分の時間をかけて窒素下で滴下により加えた。得られた溶液を室温で３０分間攪拌した。得られた混合物を乾燥状態まで蒸発し、そして残渣を、シリカのフラッシュクロマトグラフィーによって、イソヘキサン中の４０から１００％までのＥｔＯＡｃの溶出勾配で精製した。純粋な画分を、乾燥状態まで蒸発して、（Ｓ）－メタンスルホン酸３－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－３－（４－クロロフェニル）プロピル（１０．０３ｇ、８６％）を、白色の固体として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３９９．９ＭＨｚ，ＣＤＣｌ３）δ　１．３６－１．４８（９Ｈ，ｍ），２．２０（２Ｈ，ｓ），３．０１（３Ｈ，ｓ），４．１９－４．２９（２Ｈ，ｍ），４．８１（２Ｈ，ｓ），７．２１－７．２３（２Ｈ，ｄ），７．３２－７．３５（２Ｈ，ｄ）．

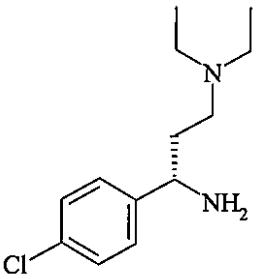
ＭＳ　ｍ／ｅ　Ｍ＋Ｎａ$^{+}$　３８６。

【０４４０】

中間体６０：（Ｓ）－１－（４－クロロフェニル）－Ｎ３，Ｎ３－ジエチルプロパン－１，３－ジアミン

【０４４１】

【化１２３】



【０４４２】

ジエチルアミン（０．４２６ｍＬ、４．１２ｍｍｏｌ）及び（Ｓ）－メタンスルホン酸３－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－３－（４－クロロフェニル）プロピル（中間体５９）（５００ｍｇ、１．３７ｍｍｏｌ）を、ＴＨＦ（１０ｍＬ）中に溶解し、そしてマイクロ波試験管中に密封した。反応物を１２０℃で５０分間マイクロ波反応器中で加熱し、そして室温に冷却した。反応混合物を濃縮し、そしてＤＣＭ（５ｍＬ）で希釈した。ＴＦＡ（１ｍＬ）を加え、そして反応物を２０℃で１時間攪拌した。粗製の生成物をＳＣＸカラムを使用するイオン交換クロマトグラフィーによって精製した。所望の生成物を、３．５Ｎのアンモニア／ＭｅＯＨを使用してカラムから溶出し、そして純粋な画分を乾燥状態まで蒸発して、（Ｓ）－１－（４－クロロフェニル）－Ｎ３，Ｎ３－ジエチルプロパン－１，３－ジアミン（１１９ｍｇ、３６．０％）を、黄色の油状物として得た。

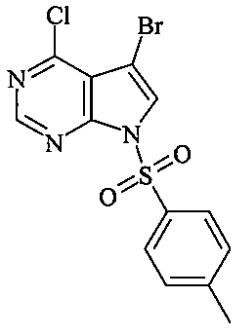
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００．１３ＭＨｚ，ＣＤＣｌ３）δ　１．００（６Ｈ，ｔ），１．７５－１．８２（２Ｈ，ｍ），２．４０－２．５４（６Ｈ，ｍ），３．９７（１Ｈ，ｔ），７．２７－７．３１（４Ｈ，ｍ）．
ＭＳ　ｍ／ｅ　ＭＨ$^+$　２４１。

【０４４３】

中間体６１：５－ブロモ－４－クロロ－７－トシル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン

【０４４４】

【化１２４】



【０４４５】

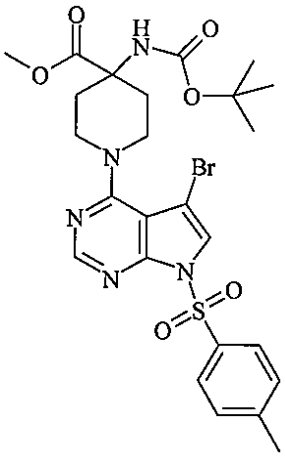
５－ブロモ－４－クロロ－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン（中間体５０）（２ｇ、８．６０ｍｍｏｌ）及び塩化ｐ－トルエンスルホニル（１．６４０ｇ、８．６０ｍｍｏｌ）を、アセトン（１２ｍＬ）中に取込み、そして窒素下で撹拌し、そして－５℃及び５℃間に冷却した。この溶液に、２．０ＭのＮａＯＨ溶液（５．５０ｍＬ、１０．９９ｍｍｏｌ）を、内部温度を５℃より低く維持しながら加えた。反応物を室温まで温まらせ、そして１時間撹拌した。白色の固体を濾過して取りだし、そしてアセトンで十分に洗浄して、５－ブロモ－４－クロロ－７－トシル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン（３．２８ｇ、９９％）を、淡クリーム色の固体として得た。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００．１３ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　２．３８（３Ｈ，ｓ），７．４８－７．５０（２Ｈ，ｍ），８．０６－８．０８（２Ｈ，ｍ），８．４１（１Ｈ，ｓ），８．８４（１Ｈ，ｓ）．
ＭＳ　ｍ／ｅ　ＭＨ$^+$　３８７。

【０４４６】

中間体６２：１－（５－ブロモ－７－トシル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）ピペリジン－４－カルボン酸メチル

【０４４７】

【化１２５】



【０４４８】

トリエチルアミン（３．５５ｍＬ、２５．４５ｍｍｏｌ）を、ＤＭＡ（５０ｍＬ）中の、５－ブロモ－４－クロロ－７－トシル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン（中間体６１）（３．２８ｇ、８．４８ｍｍｏｌ）及び４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）ピペリジン－４－カルボン酸メチル（ＷＯ２００８０７５１０９）（３．０７ｇ、１１．８８ｍｍｏｌ）に２０℃で加えた。得られた懸濁液を７０℃で２時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、そしてＥｔＯＡｃ（２００ｍＬ）で希釈し、そして水（７５ｍＬ）及び飽和食塩水（７５ｍＬ）で連続して洗浄した。有機層を$MgSO_4$で乾燥し、濾過し、そして蒸発して、粗製の生成物を得た。粗製の生成物を、シリカのフラッシュクロマトグラフィーによって、イソヘキサン中の３０から７０％までのＥｔＯＡｃの溶出勾配で精製した。純粋な画分を乾燥状態まで蒸発して、１－（５－ブロモ－７－トシル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）ピペリジン－４－カルボン酸メチル（３．６０ｇ、６９．７％）を、白色の固体として得た。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００．１３ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ １．３８（９Ｈ，ｓ），２．０３（２Ｈ，ｓ），２．３８（３Ｈ，ｓ），３．３３－３．３７（２Ｈ，ｍ），３．５９（３Ｈ，ｓ），３．８４（２Ｈ，ｄ），７．４１（１Ｈ，ｓ），７．４６（２Ｈ，ｄ），８．００（１Ｈ，ｓ），８．０３（２Ｈ，ｄ），８．４０（１Ｈ，ｓ）．

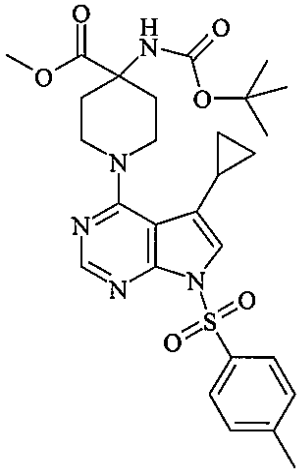
ＭＳ ｍ／ｅ MH^+ ６１０。

【０４４９】

中間体６３：４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－１－（５－シクロプロピル－７－トシル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボン酸メチル

【０４５０】

【化１２６】



【０４５１】

１－（５－ブロモ－７－トシル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）ピペリジン－４－カルボン酸メチル（中間体６２）（１．１ｇ、１．８１ｍｍｏｌ）、三塩基性リン酸カリウム（１．３４３ｇ、６．３３ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（０．１０１ｇ、０．３６ｍｍｏｌ）及びシクロプロピルボロン酸（０．４３８ｇ、４．３４ｍｍｏｌ）を、トルエン（１０ｍＬ）及び水（０．４００ｍＬ）中に取込んだ。混合物を窒素で３０分間置換し、次いで酢酸パラジウム（ＩＩ）（０．０４１ｇ、０．１８ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を７５℃で６時間加熱し、そして次いで冷却させ、そして室温で一晩攪拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃ（７５ｍＬ）で希釈し、そして水（５０ｍＬ）及び飽和食塩水（５０ｍＬ）で連続して洗浄した。有機層を$MgSO_4$で乾燥し、濾過し、そして蒸発して、粗製の生成物を得た。粗製の生成物を、シリカのフラッシュクロマトグラフィーによって、イソヘキサン中の１０から３０％までのＥｔＯＡｃの溶出勾配で精製した。純粋な画分を乾燥状態まで

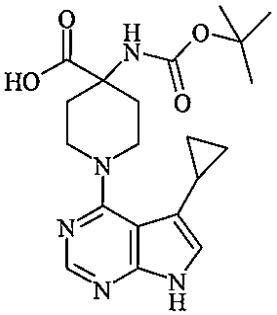
蒸発して、４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－１－（５－シクロプロピル－７－トシル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボン酸メチル（０．４４７ｇ、４３．４％）を、クリーム色の固体として得た。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００．１３ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　０．７２－０．７６（２Ｈ，ｍ），０．９９－１．０４（２Ｈ，ｍ），１．４３（９Ｈ，ｓ），１．９０－１．９４（１Ｈ，ｍ），２．０４－２．１０（２Ｈ，ｍ），２．１７－２．２５（２Ｈ，ｍ），２．３８（３Ｈ，ｓ），３．３４－３．４１（２Ｈ，ｍ），３．７４（３Ｈ，ｓ），３．９８－４．０３（２Ｈ，ｍ），４．７６（１Ｈ，ｓ），７．１２（１Ｈ，ｓ），７．２８（２Ｈ，ｍ），８．０３－８．０５（２Ｈ，ｍ），８．４６（１Ｈ，ｓ）．
ＭＳ　ｍ／ｅ　ＭＨ$^{+}$　５７０。

【０４５２】

中間体６４：４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－１－（５－シクロプロピル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボン酸

【０４５３】

【化１２７】



【０４５４】

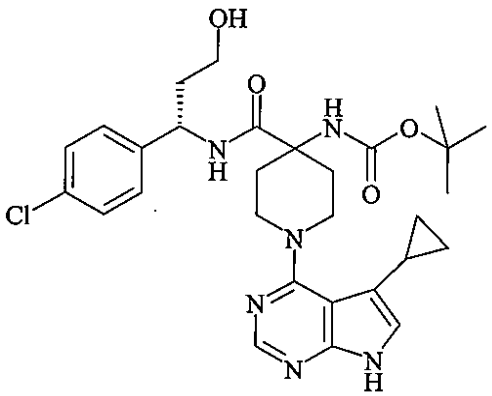
２Ｍの水酸化ナトリウム溶液（５．００ｍＬ）を、ＴＨＦ（１０ｍＬ）中の、４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－１－（５－シクロプロピル－７－トシル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボン酸メチル（中間体６３）（７８０ｍｇ、１．３７ｍｍｏｌ）に２０℃で加えた。得られた溶液を４０℃で２４時間攪拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）で希釈し、そして水層を収集し、そして２ＭのＨＣｌ溶液でｐＨ４に酸性化した。水層をＤＣＭ（２×５０ｍＬ）で抽出し、そして有機層を混合し、そして飽和食塩水（５０ｍＬ）で洗浄した。有機層をＭｇＳＯ$_{4}$で乾燥し、濾過し、そして蒸発して、粗製の生成物４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－１－（５－シクロプロピル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボン酸（３７５ｍｇ、６８．２％）を、クリーム色の固体として得た。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００．１３ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　０．６６－０．７３（２Ｈ，ｍ），０．８８－１．００（２Ｈ，ｍ），１．４０（９Ｈ，ｓ），１．９４－２．０９（５Ｈ，ｍ），３．４１－３．５３（２Ｈ，ｍ），３．９２－４．０１（２Ｈ，ｍ），６．９２（１Ｈ，ｄ），７．１８－７．２２（１Ｈ，ｍ），８．２１（１Ｈ，ｓ），１１．５１（１Ｈ，ｓ），１２．２９（１Ｈ，ｓ）．
ＭＳ　ｍ／ｅ　ＭＨ$^{+}$　４０２。

【０４５５】

中間体６５：（Ｓ）－４－（１－（４－クロロフェニル）－３－ヒドロキシプロピルカルバモイル）－１－（５－シクロプロピル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【０４５６】

【化１２８】



【０４５７】

（Ｓ）－３－アミノ－３－（４－クロロフェニル）プロパン－１－オール（１７３ｍｇ、０．９３ｍｍｏｌ）を、ＤＭＡ（５ｍＬ）中の、４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－１－（５－シクロプロピル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボン酸（中間体６４）（３７５ｍｇ、０．９３ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（０．４８９ｍＬ、２．８０ｍｍｏｌ）に一度に加えた。ヘキサフルオロリン酸Ｏ－（７－アザベンゾトリアゾール－１－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルウロニウム（３９１ｍｇ、１．０３ｍｍｏｌ）を加え、そして得られた溶液を２０℃で２４時間攪拌した。反応混合物を乾燥状態まで蒸発し、次いでＥｔＯＡｃ（７５ｍＬ）で希釈し、そして水（５０ｍＬ）及び飽和食塩水（５０ｍＬ）で連続して洗浄した。有機層を$MgSO_4$で乾燥し、濾過し、そして蒸発して、粗製の生成物を得た。粗製の生成物を、シリカのフラッシュクロマトグラフィーによって、ＤＣＭ中の、アンモニアを伴う２から６％までのＭｅＯＨの溶出勾配で精製した。画分を蒸発して、（Ｓ）－４－（１－（４－クロロフェニル）－３－ヒドロキシプロピルカルバモイル）－１－（５－シクロプロピル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（４２０ｍｇ、７９％）を、黄色のゴム状物として得た。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００．１３ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ ０．６６－０．７０（２Ｈ，ｍ），０．８６－０．９１（２Ｈ，ｍ），１．４０（９Ｈ，ｓ），１．８１－２．０６（７Ｈ，ｍ），３．３３－３．４０（４Ｈ，ｍ），３．９０－３．９４（２Ｈ，ｍ），４．５３（１Ｈ，ｔ），４．９１－４．９３（１Ｈ，ｍ），６．９２（１Ｈ，ｓ），７．３０－７．３８（４Ｈ，ｍ），７．９６（１Ｈ，ｄ），８．２０（１Ｈ，ｓ），１１．４９（１Ｈ，ｓ）．

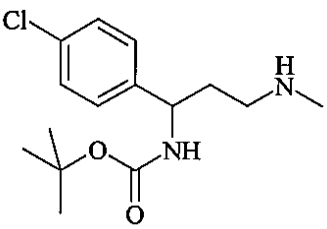
ＭＳ ｍ／ｅ MH^+ ５６９。

【０４５８】

中間体６６：１－（４－クロロフェニル）－３－（メチルアミノ）プロピルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【０４５９】

【化１２９】



【０４６０】

メチルアミンガスを、メタンスルホン酸３－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－３－（４－クロロフェニル）プロピル（中間体３１）（７０ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ）

の、ＴＨＦ（５ｍＬ）の溶液に２２℃で５分の時間をかけて泡立てた。混合物をマイクロ波試験管中に密封した。反応物を１２５℃で３０分間マイクロ波反応器中で加熱し、そして周囲温度に冷却した。混合物を蒸発し、そして残渣を、シリカのフラッシュクロマトグラフィーによって、ＤＣＭ中の４から８％までの（１０：１のＭｅＯＨ／濃NH_3（水溶液））の溶出勾配で精製した。純粋な画分を乾燥状態まで蒸発して、１－（４－クロロフェニル）－３－（メチルアミノ）プロピルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（５２ｍｇ、９０％）を、無色の油状物として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３９９．９０２ＭＨｚ，ＣＤＣｌ３）δ　１．４１（９Ｈ，ｓ），１．８０（１Ｈ，ｂｒ．ｍ），１．９３（１Ｈ，ｂｒ．ｍ），２．４０（３Ｈ，ｓ），２．５９（２Ｈ，ｍ），４．７３（１Ｈ，ｂｒ．ｓ），５．９４（１Ｈ，ｂｒ．ｓ），７．２１（２Ｈ，ｄ），７．２９（２Ｈ，ｄ）．

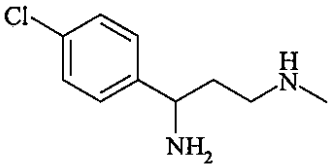
ＭＳ　ｍ／ｅ　MH^+　２９９．５。

【０４６１】

中間体６７：１－（４－クロロフェニル）－Ｎ３－メチルプロパン－１，３－ジアミン

【０４６２】

【化１３０】



【０４６３】

塩化水素（１，４－ジオキサン中の４Ｍ、０．５０ｍＬ、２．００ｍｍｏｌ）を、ＤＣＭ（５ｍＬ）及びメタノール（２ｍＬ）の混合物中の、１－（４－クロロフェニル）－３－（メチルアミノ）プロピルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（中間体６６）（５０ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）に２２℃で加えた。得られた溶液を２２℃で４時間攪拌した。混合物を濃縮し、そして残渣をＳＣＸカラムを使用するイオン交換クロマトグラフィーによって精製した。所望の生成物を２ＭのNH_3／ＭｅＯＨを使用してカラムから溶出し、そして純粋な画分を乾燥状態まで蒸発して、１－（４－クロロフェニル）－Ｎ３－メチルプロパン－１，３－ジアミン（３０ｍｇ、９０％）を、無色の油状物として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３９９．９０２ＭＨｚ，ＣＤＣｌ３）δ　１．８１（２Ｈ，ｄｔ），２．４０（３Ｈ，ｓ），２．５８（２Ｈ，ｍ），４．０１（１Ｈ，ｔ），７．２５－７．３１（４Ｈ，ｍ）．

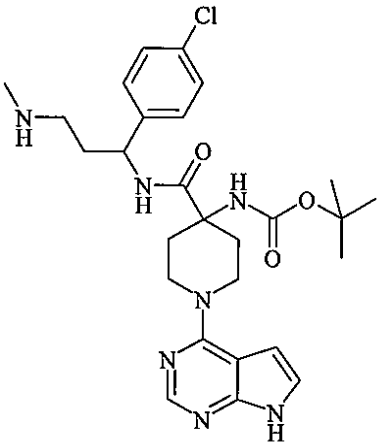
ＭＳ　ｍ／ｅ　MH^+　１９９．３。

【０４６４】

中間体６８：４－（１－（４－クロロフェニル）－３－（メチルアミノ）プロピルカルバモイル）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－イルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【０４６５】

【化１３１】



【０４６６】

ヘキサフルオロリン酸Ｏ－（７－アザベンゾトリアゾール－１－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルウロニウム（４４ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）を、ＮＭＰ（５ｍＬ）中の、４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボン酸（中間体１）（４０ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）及びＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．０２３ｍＬ、０．１３ｍｍｏｌ）に２２℃で加えた。得られた懸濁液を５０℃で１０分間攪拌した。混合物を周囲温度に冷却し、そして１－（４－クロロフェニル）－Ｎ３－メチルプロパン－１，３－ジアミン（中間体６７）（２２ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）をＮＭＰ（２ｍＬ）中の溶液として加え、そして混合物を２２℃で３日間撹拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）で希釈し、そして水（５０ｍＬ）で洗浄した。水層をＳＣＸカラムを通過させた。カラムを水及びメタノールで溶出して、不純物を除去し、続いてＤＣＭ中の３０％（メタノール中の２ＭのＮＨ$_3$）で生成物を溶出した。適当な画分を乾燥状態まで蒸発して、４－（１－（４－クロロフェニル）－３－（メチルアミノ）プロピルカルバモイル）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－イルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１０．００ｍｇ、１７％）を、白色の固体として得た。

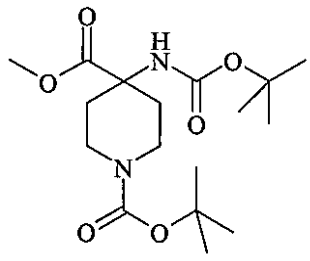
ＭＳ　ｍ／ｅ　ＭＨ$^+$　５４２．５。

【０４６７】

中間体６９：４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）ピペリジン－１，４－ジカルボン酸１－ｔｅｒｔ－ブチル４－メチル

【０４６８】

【化１３２】



【０４６９】

４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）ピペリジン－４－カルボン酸メチル（ＷＯ２００８０７５１０９）（１０ｇ、３８．７１ｍｍｏｌ）を、ＤＣＭ（１９４ｍＬ）中に溶解した。これに、ジカルボン酸ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（１０．６７ｍＬ、４６．４６ｍｍｏｌ）を分割して加えた。添加後、反応物を２５℃で１時間撹拌した。粗製の生成物を飽和の重炭酸ナトリウム（３×５０ｍＬ）で洗浄し、そして有機層をＭｇＳＯ$_4$で乾燥してから、乾燥状態まで蒸発して、４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）ピペリ

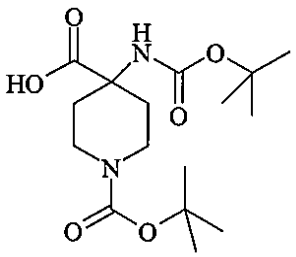
ジン－１，４－ジカルボン酸１－ｔｅｒｔ－ブチル４－メチル（１３．６ｇ、９８％）を、白色の固体として得た。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００．１３ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ　１．３９（９Ｈ，ｓ），１．４０（９Ｈ，ｓ），１．７０－１．７７（２Ｈ，ｔｄ），１．８８－１．９２（２Ｈ，ｄ），３．０５（２Ｈ，幅広），３．６１（３Ｈ，ｓ），３．６２－３．６５（２Ｈ，ｍ），７．３３（幅広，交換）。

【０４７０】

中間体７０：１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）ピペリジン－４－カルボン酸

【０４７１】

【化１３３】



【０４７２】

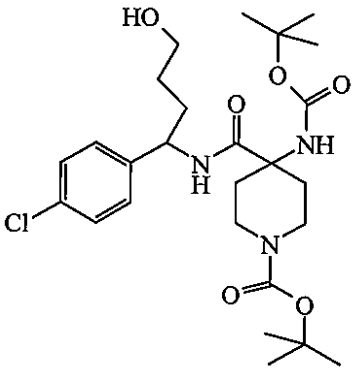
水酸化リチウム一水和物（８．１３ｇ、１９３．６２ｍｍｏｌ）を、水（２１．５１ｍＬ）、ＴＨＦ（８６ｍＬ）及びメタノール（８６ｍＬ）中の、４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）ピペリジン－１，４－ジカルボン酸１－ｔｅｒｔ－ブチル４－メチル（中間体６９）（１３．８８ｇ、３８．７２ｍｍｏｌ）に加えた。得られた溶液を２０℃で１日間撹拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃ（７５ｍＬ）で希釈し、そして水（７５ｍＬ）で洗浄した。水層を１Ｍのクエン酸溶液でｐＨ５に調節し、次いでＥｔＯＡｃ（３×２００ｍＬ）で抽出した。有機抽出物を飽和食塩水（５０ｍＬ）で洗浄し、次いで$MgSO_4$で乾燥し、濾過し、そして蒸発して、所望の生成物１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）ピペリジン－４－カルボン酸（１０．３６ｇ、７８％）を、微細な白色の固体として得た。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００．１３ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ　１．３９（９Ｈ，ｓ），１．４０（９Ｈ，ｓ），１．６８－１．７６（２Ｈ，ｔｄ），１．８９－１．９２（２Ｈ，ｄ），３．０３（２Ｈ，幅広），３．６２－３．６５（２Ｈ，ｄ），７．１６（交換），１２．３６（交換）。

【０４７３】

中間体７１：４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－４－（１－（４－クロロフェニル）－４－ヒドロキシブチルカルバモイル）ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【０４７４】

【化１３４】



【０４７５】

ヘキサフルオロリン酸Ｏ－（７－アザベンゾトリアゾール－１－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルウロニウム（５．２４ｇ、１３．７７ｍｍｏｌ）を、ＤＭＡ（６２．６ｍＬ）中の、１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）ピペリジン－４－カルボン酸（中間体７０）（４．３１ｇ、１２．５ｍｍｏｌ）、４－アミノ－４－（４－クロロフェニル）ブタン－１－オール（中間体１６）（２．５ｇ、１２．５ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（６．５６ｍＬ、３７．６ｍｍｏｌ）に窒素下で一度に加えた。得られた溶液を６０℃で３時間撹拌し、そして乾燥状態まで蒸発した。粗製の反応混合物を、１００ｍＬのＥｔＯＡｃ中に溶解し、そして次いで飽和ＮａＨＣＯ$_3$（１５０ｍＬ）で塩基性化し、そして有機画分を$MgSO_4$で乾燥し、濾過し、そして乾燥状態まで蒸発した。有機画分をシリカのフラッシュクロマトグラフィー（溶出剤０－１０％の、ＭｅＯＨ中の７Ｎのアンモニア／ＤＣＭ）によって精製した。次いで純粋な画分を蒸発して、４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－４－（１－（４－クロロフェニル）－４－ヒドロキシブチルカルバモイル）ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（５．０６ｇ、７７％）を、オフホワイト色の固体として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００．１３ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ　１．３９（１８Ｈ，ｓ），１．４２－１．５０（２Ｈ，六重線），１．６７－１．７３（２Ｈ，ｑ），１．７４－１．８２（２Ｈ，ｍ），１．８７（２Ｈ，幅広），３．０７（２Ｈ，幅広），３．３４－３．４１（２Ｈ，ｍ），３．５３－３．６１（２Ｈ，ｔ），４．７１－４．７６（１Ｈ，ｑ），６．７９（３交換、幅広），７．２９－７．３４（４Ｈ，ｍ），７．８０－７．８２（交換，ｄ）．

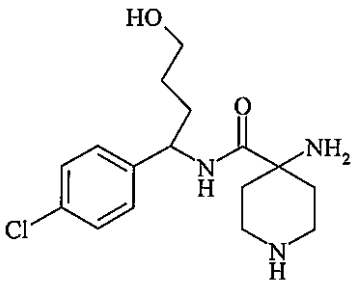
ＭＳ　ｍ／ｅ　MH^+＝５２７；ＨＰＬＣ　t_R＝２．４８分。

【０４７６】

中間体７２：４－アミノ－Ｎ－（１－（４－クロロフェニル）－４－ヒドロキシブチル）ピペリジン－４－カルボキシアミド

【０４７７】

【化１３５】



【０４７８】

４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－４－（１－（４－クロロフェニル）－４－ヒドロキシブチルカルバモイル）ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（中間体７１）（１．９８ｇ、３．７６ｍｍｏｌ）を、ＴＨＦ（１８．８２ｍＬ）中で撹拌し、そしてジオキサン中の４Ｍの塩化水素（１４．１１ｍＬ、５６．４６ｍｍｏｌ）を撹拌しながら加えた。得られた溶液を周囲温度で一晩攪拌した。粗製の混合物をＳＣＸクロマトグラフィー（溶出剤ＤＣＭ中の２０％の７Ｎのアンモニア／ＭｅＯＨ）によって精製した。純粋な画分を乾燥状態まで蒸発して、４－アミノ－Ｎ－（１－（４－クロロフェニル）－４－ヒドロキシブチル）ピペリジン－４－カルボキシアミド（１．０４ｇ、８５％）を、無色の透明なゴム状物として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００．１３ＭＨｚ）δ　１．１６－１．２７（２Ｈ，ｄｄ），１．２９－１．５１（２Ｈ，分離），１．７０－１．７６（２Ｈ，ｑ），１．７５－１．８９（２Ｈ，ｍ），２．６５－２．７２（２Ｈ，ｍ），２．７４－２．８３（２Ｈ，ｄｑ），３．３７－３．３９（２Ｈ，ｍ），４．３９（交換，幅広）４．７０－４．７６（１Ｈ，ｑ），７．３２－７．３５（２Ｈ，ｄ），７．３６－７．３９（２Ｈ，ｄ），８．２５－８．２７（交換，ｄ）

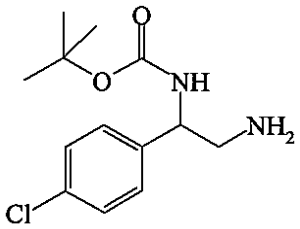
ＭＳ　ｍ／ｅ　ＭＨ$^{+}$＝３２６；ＨＰＬＣ　ｔ$_{R}$＝１．７０分。

【０４７９】

中間体７３：２－アミノ－１－（４－クロロフェニル）エチルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【０４８０】

【化１３６】



【０４８１】

メタンスルホン酸２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－２－（４－クロロフェニル）エチル（中間体２３）（５３５ｍｇ、１．５３ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（８ｍＬ）中の溶液を、アジ化ナトリウム（１９９ｍｇ、３．０６ｍｍｏｌ）で処理し、そして混合物を８０℃で１時間加熱した。混合物を冷却し、そして室温で一晩攪拌させた。溶液を酢酸エチル及び水間に分配した。有機層を水で二回洗浄し、次いで硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、そして最終体積が概略５ｍＬとなるまで濃縮した。エタノール（２０ｍＬ）及び炭素上の１０％のパラジウム（７５ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ）を加えた。得られた懸濁液を水素の雰囲気下で周囲圧力及び温度で１時間撹拌した。混合物を濾過し、そして濾液を減圧下で濃縮して、２－アミノ－１－（４－クロロフェニル）エチルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチルを、ゴム状物（４１０ｍｇ、９９％）として得た。

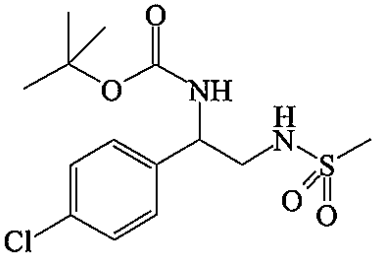
ＭＳ　ｍ／ｅ　ＭＨ$^{+}$＝　２７１。

【０４８２】

中間体７４：１－（４－クロロフェニル）－２－（メチルスルホンアミド）エチルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【０４８３】

【化１３７】



【０４８４】

２－アミノ－１－（４－クロロフェニル）エチルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（中間体７３）（２２０ｍｇ、０．８１ｍｍｏｌ）及びＮ－エチルジイソプロピルアミン（０．２８１ｍＬ、１．６３ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（５ｍＬ）中の溶液を、塩化メタンスルホニル（０．０７５ｍＬ、０．９８ｍｍｏｌ）で処理した。得られた溶液を周囲温度で２時間撹拌した。混合物をＤＣＭ及び重炭酸ナトリウム溶液間に分配した。有機層を濃縮し、そして残渣を、シリカのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって、勾配溶出（１０％酢酸エチル／ＤＣＭから３０％酢酸エチル／ＤＣＭまで）を使用して精製した。所望の生成物、１－（４－クロロフェニル）－２－（メチルスルホンアミド）エチルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチルを、無色の固体（１５４ｍｇ、５４．３％）としてこのように単離した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３９９．９ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　１．４３（９Ｈ，ｓ），２．９２（３Ｈ，ｓ），３．３８－３．５２（２Ｈ，ｍ），４．６８－４．８４（２Ｈ，ｍ），５．２０－５．２８（１Ｈ，ｍ），７．２３（２Ｈ，ｄ），７．３５（２Ｈ，ｄ）

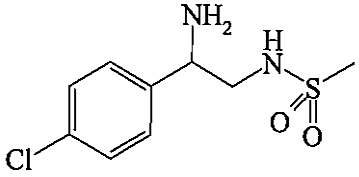
ＭＳ　ｍ／ｅ（Ｍ－Ｈ）－＝３４７。

【０４８５】

中間体７５：Ｎ－（２－アミノ－２－（４－クロロフェニル）エチル）メタンスルホンアミド

【０４８６】

【化１３８】



【０４８７】

１－（４－クロロフェニル）－２－（メチルスルホンアミド）エチルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（中間体７４）（１５１ｍｇ、０．４３ｍｍｏｌ）を、トリフルオロ酢酸（２ｍＬ）で処理した。溶液を１時間室温で攪拌した。混合物を減圧下で濃縮した。粗製の生成物をＳＣＸカラムを使用するイオン交換クロマトグラフィーによって精製した。残渣をメタノール中のカラムに付加し、そしてメタノールで洗浄した。所望の生成物をメタノール中の２Ｍのアンモニアを使用してカラムから溶出し、そして純粋な画分を乾燥状態まで蒸発して、Ｎ－（２－アミノ－２－（４－クロロフェニル）エチル）メタンスルホンアミド（９３ｍｇ、８６％）を、無色の結晶質の固体として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３９９．９ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　２．８９（３Ｈ，ｓ），３．１７（１Ｈ，ｄｄ），３．３３（１Ｈ，ｄｄ），４．１２（１Ｈ，ｄｄ），４．７４（１Ｈ，ｂｒ，ｓ），７．２９（２Ｈ，ｄ），７．３４（２Ｈ，ｄ）

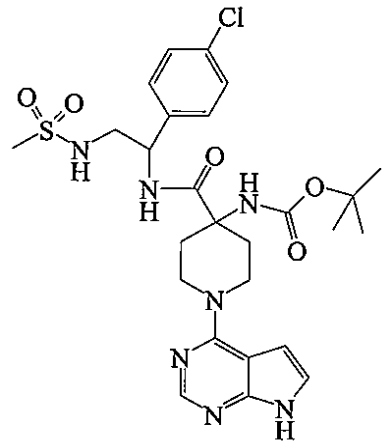
ＭＳ　ｍ／ｅ（Ｍ－Ｈ）－＝２４７。

【０４８８】

中間体７６：４－（１－（４－クロロフェニル）－２－（メチルスルホンアミド）エチルカルバモイル）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－イルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【０４８９】

【化１３９】



【０４９０】

ヘキサフルオロリン酸Ｏ－（７－アザベンゾトリアゾール－１－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルウロニウム（８８ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ）を、４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボン酸（中間体１）（７９ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）及びＮ－エチルジイソプロピルアミン（０．０４６ｍＬ、０．２６ｍｍｏｌ）のＮＭＰ（３ｍＬ）中の撹拌された溶液に一度に加えた。混合物をＮ－（２－アミノ－２－（４－クロロフェニル）エチル）メタンスルホンアミド（中間体７５）（６０ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ）で処

理した。溶液を６５時間室温で攪拌した。混合物を酢酸エチル及び水間に分配した。有機層を水で二回洗浄した。有機溶液を減圧下で濃縮した。残渣を、勾配溶出（１％メタノール／ＤＣＭから１５％メタノール／ＤＣＭまで）を使用するシリカのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製した。生成物を含有する画分を混合して、４－（１－（４－クロロフェニル）－２－（メチルスルホンアミド）エチルカルバモイル）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－イルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１０３ｍｇ、７９％）を、無色の固体として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３９９．９ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　１．４１（９Ｈ，ｓ），２．００（４Ｈ，ｂｒ，ｓ），２．８１（３Ｈ，ｓ），３．５２－３．６９（２Ｈ，ｍ），４．１８－４．２７（２Ｈ，ｍ），４．９６（１Ｈ，ｑ），６．６０（１Ｈ，ｓ），６．９７（１Ｈ，ｂｒ，ｓ），７．１０－７．２２（２Ｈ，ｍ），７．３７（４Ｈ，ｓ），８．０１（１Ｈ，ｄ），８．１４（１Ｈ，ｓ），１１．６５（１Ｈ，ｓ）

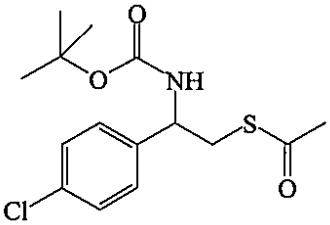
ＭＳ　ｍ／ｅ　ＭＨ$^+$＝５９２。

【０４９１】

中間体７７：エタンチオ酸２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－２－（４－クロロフェニル）エチル

【０４９２】

【化１４０】



【０４９３】

メタンスルホン酸２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－２－（４－クロロフェニル）エチル（中間体２３）（６００ｍｇ、１．７２ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１０ｍＬ）中の溶液を、チオ酢酸カリウム（３９２ｍｇ、３．４３ｍｍｏｌ）で処理し、そして混合物を５０℃で１時間攪拌した。混合物を冷却し、そして酢酸エチル及び水間に分配した。有機層を水で二回洗浄し、次いで硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、そして乾燥状態まで蒸発した。残渣を、シリカのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって、勾配溶出（１０％酢酸エチル／イソヘキサンから２０％酢酸エチル／イソヘキサンまで）を使用して精製した。所望の生成物、エタンチオ酸２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－２－（４－クロロフェニル）エチル（５０９ｍｇ、９０％）を、クリーム色の結晶質の固体としてこのように単離した。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３９９．９ＭＨｚ，ＣＤＣｌ３）δ　１．４０（９Ｈ，ｓ），２．３５（３Ｈ，ｓ），３．１５－３．２８（２Ｈ，ｍ），４．７８（１Ｈ，ｂｒ，ｓ），５．０７（１Ｈ，ｂｒ，ｓ），７．２４（２Ｈ，ｄ），７．３１（２Ｈ，ｄ）

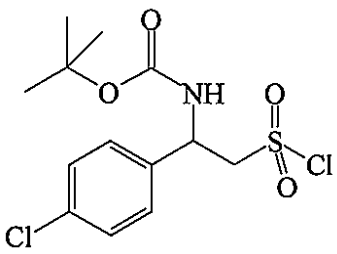
ＭＳ　ｍ／ｅ（Ｍ－Ｈ－ＣＨ$_3$ＣＯ）－＝２８６。

【０４９４】

中間体７８：１－（４－クロロフェニル）－２－（クロロスルホニル）エチルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【０４９５】

【化１４１】



【０４９６】

Ｎ－クロロスクシンイミド（８１９ｍｇ、６．１４ｍｍｏｌ）を、２Ｍの塩酸（０．８ｍＬ）のアセトニトリル（１０ｍＬ）中の溶液に加えた。反応フラスコを氷浴で１０℃に冷却し、そしてエタンチオ酸２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－２－（４－クロロフェニル）エチル（中間体７７）（５０６ｍｇ、１．５３ｍｍｏｌ）を分割して加えた。混合物は添加中に温まり、そして１０分間室温で攪拌した。混合物を酢酸エチル及び水間に分配した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、そして乾燥状態まで蒸発した。１－（４－クロロフェニル）－２－（クロロスルホニル）エチルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（６０２ｍｇ、定量的）を、無色の固体としてこのようにして得た。

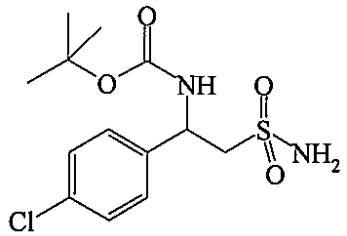
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３９９．９ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ　１．４４（９Ｈ，ｓ），２．７７（１Ｈ，ｓ），４．０６（１Ｈ，ｄｄ），４．３６（１Ｈ，ｂｒ，ｓ），５．１５－５．２３（１Ｈ，ｍ），５．２９－５．３７（１Ｈ，ｍ），７．２９（２Ｈ，ｄ），７．３８（２Ｈ，ｄ）。

【０４９７】

中間体７９：１－（４－クロロフェニル）－２－スルファモイルエチルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【０４９８】

【化１４２】



【０４９９】

アンモニア（１．５ｍＬ、３１．５０ｍｍｏｌ）を、１－（４－クロロフェニル）－２－（クロロスルホニル）エチルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（中間体７８）（０．５４２ｇ、１．５３ｍｍｏｌ）の、アセトニトリル（１０ｍＬ）中の懸濁液に加えた。混合物を１６時間室温で攪拌した。混合物を酢酸エチル及び水間に分配し、そして有機層を食塩水で洗浄した。有機溶液を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、そして減圧下で濃縮した。残渣を、シリカのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって、勾配溶出（１０％酢酸エチル／ＤＣＭから３０％酢酸エチル／ＤＣＭまで）を使用して精製した。所望の生成物、１－（４－クロロフェニル）－２－スルファモイルエチルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（０．３５１ｇ、６８．５％）を、無色の固体としてこのように単離した。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３９９．９ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　１．３６（９Ｈ，ｓ），３．２１－３．２８（１Ｈ，ｍ），３．４７－３．５６（１Ｈ，ｍ），５．０２（１Ｈ，ｂｒ，ｓ），６．８８（２Ｈ，ｓ），７．３５（２Ｈ，ｄ），７．４１（２Ｈ，ｄ），７．４９－７．６０（１Ｈ，ｍ）

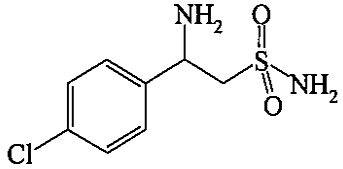
ＭＳ　ｍ／ｅ（Ｍ－Ｈ－）－＝３３３。

【０５００】

中間体８０：２－アミノ－２－（４－クロロフェニル）エタンスルホンアミド

【０５０１】

【化１４３】



【０５０２】

１－（４－クロロフェニル）－２－スルファモイルエチルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（中間体７９）（３２５ｍｇ、０．９７ｍｍｏｌ）を、トリフルオロ酢酸（８ｍＬ）で処理した。得られた溶液を得られた溶液を１５分間室温で攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、そして残渣をＳＣＸカラムを使用するイオン交換クロマトグラフィーによって精製した。カラムをメタノールで洗浄し、そして所望の生成物をメタノール中のアンモニア（２Ｍ）を使用して溶出し、そして純粋な画分を乾燥状態まで蒸発して、２－アミノ－２－（４－クロロフェニル）エタンスルホンアミド（２２１ｍｇ、９７％）を、殆んど無色の固体として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３９９．９ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　３．１３－３．２５（２Ｈ，ｍ），４．３９（１Ｈ，ｄｄ），７．３５－７．４８（４Ｈ，ｍ）

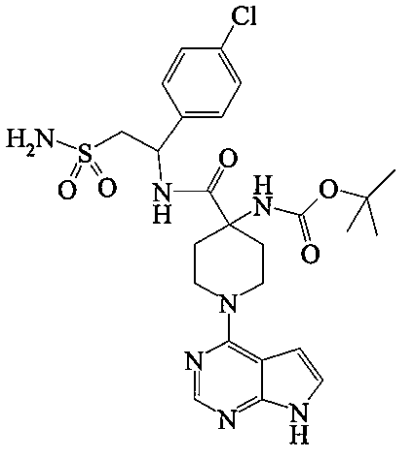
ＭＳ　ｍ／ｅ（Ｍ－Ｈ－）－＝２３３。

【０５０３】

中間体８１：４－（１－（４－クロロフェニル）－２－スルファモイルエチルカルバモイル）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－イルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【０５０４】

【化１４４】



【０５０５】

ヘキサフルオロリン酸Ｏ－（７－アザベンゾトリアゾール－１－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルウロニウム（１２８ｍｇ、０．３４ｍｍｏｌ）を、４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボン酸（中間体１）（１１５ｍｇ、０．３２ｍｍｏｌ）及びＮ－エチルジイソプロピルアミン（０．０６６ｍＬ、０．３８ｍｍｏｌ）の、ＮＭＰ（２．５ｍＬ）中の撹拌された溶液に一度に加えた。混合物を２－アミノ－２－（４－クロロフェニル）エタンスルホンアミド（中間体８０）（７５ｍｇ、０．３２ｍｍｏｌ）で処理した。溶液を１時間室温で攪拌した。混合物を水（５ｍＬ）で処理し、そして得られた無色の沈澱物を濾過によって単離し、水で、そして次いでアセトニトリルで洗浄して、４－（１－（４－クロロフェニル）－２－スルファモイルエチルカルバモイル）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－イルカルバミン酸ｔｅｒ

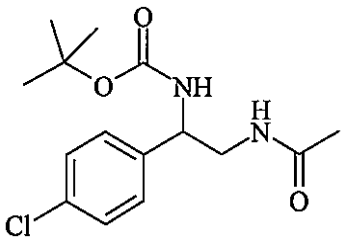
ｔ－ブチル（１５７ｍｇ、８５％）を、無色の固体として得た。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３９９．９ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　１．４０（９Ｈ，ｓ），１．９０－２．１０（４Ｈ，ｍ），３．３５－３．３９（１Ｈ，ｍ），３．５１－３．５９（１Ｈ，ｍ），３．６２－３．７１（２Ｈ，ｍ），４．１２－４．２６（２Ｈ，ｍ），５．３０－５．３９（１Ｈ，ｍ），６．５９（１Ｈ，ｓ），６．８２（２Ｈ，ｓ），７．０９－７．１８（２Ｈ，ｍ），７．３０－７．４３（４Ｈ，ｍ），８．１３（１Ｈ，ｓ），８．１９（１Ｈ，ｄ），１１．６５（１Ｈ，ｓ）
ＭＳ　ｍ／ｅ　ＭＨ$^+$＝５７８。

【０５０６】

中間体８２：２－アセトアミド－１－（４－クロロフェニル）エチルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【０５０７】

【化１４５】



【０５０８】

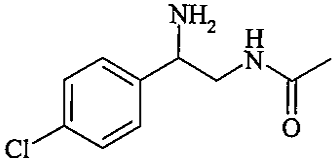
２－アミノ－１－（４－クロロフェニル）エチルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（中間体７３）（０．２０８ｇ、０．７７ｍｍｏｌ）及びＮ－エチルジイソプロピルアミン（０．２６６ｍＬ、１．５４ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（５ｍＬ）中の溶液を、無水酢酸（０．１０２ｍＬ、１．０８ｍｍｏｌ）で処理した。得られた溶液を周囲温度で２時間攪拌した。混合物をＤＣＭ及び重炭酸ナトリウム溶液間に分配した。有機層を濃縮し、そして残渣を、シリカのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって、勾配溶出（１０％酢酸エチル／ＤＣＭから４０％酢酸エチル／ＤＣＭまで）を使用して精製した。所望の生成物、２－アセトアミド－１－（４－クロロフェニル）エチルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（０．１５１ｇ、６２．７％）を、無色の固体としてこのように単離した。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３９９．９ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ　１．４１（９Ｈ，ｓ），１．９８（３Ｈ，ｓ），３．４６－３．６７（２Ｈ，ｍ），４．７４（１Ｈ，ｂｒ，ｓ），４．９７－５．５６（１Ｈ，ｍ），５．８９（１Ｈ，ｂｒ，ｓ），７．２２（２Ｈ，ｄ），７．３２（２Ｈ，ｄ）
ＭＳ　ｍ／ｅ　ＭＨ$^+$＝３１３。

【０５０９】

中間体８３：Ｎ－（２－アミノ－２－（４－クロロフェニル）エチル）アセトアミド

【０５１０】

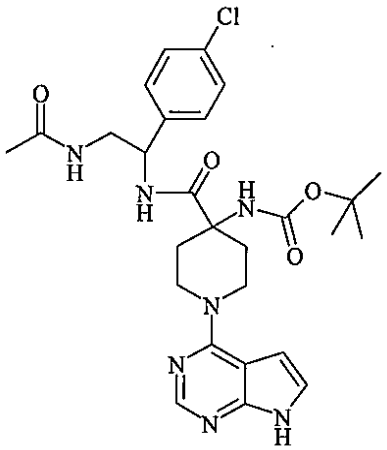
【化１４６】



【０５１１】

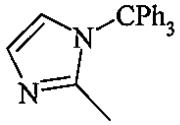
２－アセトアミド－１－（４－クロロフェニル）エチルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（中間体８２）（１４８ｍｇ、０．４７ｍｍｏｌ）を、トリフルオロ酢酸（２ｍＬ）で処理した。溶液を１時間室温で攪拌した。混合物を減圧下で濃縮した。粗製の生成物をＳＣＸカラムを使用するイオン交換クロマトグラフィーによって精製した。残渣をメタノール中のカラムに付加し、そしてメタノールで洗浄した。所望の生成物をメタノール中の２Ｍ

のアンモニアを使用してカラムから溶出し、そして純粋な画分を乾燥状態まで蒸発して、Ｎ－（２－アミノ－２－（４－クロロフェニル）エチル）アセトアミド（９８ｍｇ、９７％）を、淡黄色の結晶質の固体として得た。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３９９．９ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　１．６１（２Ｈ，ｂｒ，ｓ），１．９７（３Ｈ，ｓ），３．２８－３．３７（１Ｈ，ｍ），３．４４－３．５２（１Ｈ，ｍ），４．０５－４．１１（１Ｈ，ｍ），５．７８（１Ｈ，ｂｒ，ｓ），７．２８－７．３６（４Ｈ，ｍ）
ＭＳ　ｍ／ｅ　ＭＨ$^{+}$＝２１３。
【０５１２】
中間体８４：４－（２－アセトアミド－１－（４－クロロフェニル）エチルカルバモイル）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－イルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル
【０５１３】
【化１４７】



【０５１４】
ヘキサフルオロリン酸Ｏ－（７－アザベンゾトリアゾール－１－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルウロニウム（８９ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ）を、４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボン酸（中間体１）（８０ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）及びＮ－エチルジイソプロピルアミン（０．０４６ｍＬ、０．２７ｍｍｏｌ）のＮＭＰ（３ｍＬ）中の撹拌された溶液に一度に加えた。混合物をＮ－（２－アミノ－２－（４－クロロフェニル）エチル）アセトアミド（中間体８３）（５２ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ）で処理した。溶液を６５時間室温で攪拌した。混合物を酢酸エチル及び水間に分配した。有機層を水で二回洗浄した。有機溶液を減圧下で濃縮した。残渣を、シリカのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって、勾配溶出（１％メタノール／ＤＣＭから１５％メタノール／ＤＣＭまで）を使用して精製した。生成物を含有する画分を混合して、４－（２－アセトアミド－１－（４－クロロフェニル）エチルカルバモイル）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－イルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１００ｍｇ、８１％）を、無色の固体として得た。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３９９．９ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　１．４２（９Ｈ，ｓ），１．７８（３Ｈ，ｓ），１．９８（４Ｈ，ｂｒ，ｓ），３．３６－３．４３（１Ｈ，ｍ），３．５０－３．６８（２Ｈ，ｍ），４．１８－４．２８（２Ｈ，ｍ），４．８５－４．９３（１Ｈ，ｍ），６．５８－６．６１（１Ｈ，ｍ），７．１４－７．２３（２Ｈ，ｍ），７．３０－７．３７（４Ｈ，ｍ），７．８４（１Ｈ，ｂｒ，ｓ），８．１２－８．１７（２Ｈ，ｍ），１１．６５（１Ｈ，ｂｒ，ｓ）
ＭＳ　ｍ／ｅ　ＭＨ$^{+}$＝５５６。
【０５１５】
中間体８５：２－メチル－１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール

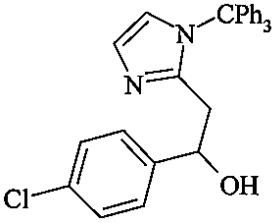
【０５１６】
【化１４８】



【０５１７】
トリエチルアミン（１１．５４ｍＬ、８２．８２ｍｍｏｌ）を、アセトニトリル（１２０ｍＬ）中の、２－メチル－１Ｈ－イミダゾール（４．０ｇ、４８．７２ｍｍｏｌ）及びクロロトリフェニルメタン（１４．９４ｇ、５３．５９ｍｍｏｌ）に室温で２０分の時間をかけて窒素下で滴下により加えた。得られた懸濁液を室温で１８時間撹拌した。水（１２０ｍＬ）及びｉ－ヘキサン（１２０ｍＬ）を加え、そしてスラリーを３０分間撹拌してから、濾過した。濾過した固体を水（３×１５ｍＬ）で洗浄し、そして真空下で乾燥して、２－メチル－１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール（１５．４１ｇ、９７％）をクリーム色の固体として得て、これを更なる精製無しに使用した。
１Ｈ　ＮＭＲ（３９９．９０２ＭＨｚ，ＣＤＣｌ３）δ　１．６５（３Ｈ，ｓ），６．７０（１Ｈ，ｄ），６．９０（１Ｈ，ｄ），７．１１－７．１６（６Ｈ，ｍ），７．２９－７．３５（９Ｈ，ｍ）；
ｍ／ｚ（ＥＳＩ＋）（Ｍ＋Ｈ）＋＝３２５；ＨＰＬＣ　ｔＲ＝２．８８分。

【０５１８】
中間体８６：１－（４－クロロフェニル）－２－（１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール－２－イル）エタノール

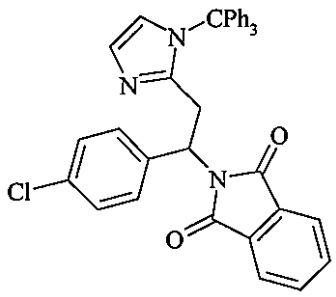
【０５１９】
【化１４９】



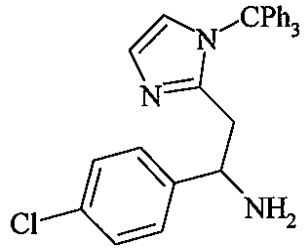
【０５２０】
ブチルリチウム（ヘキサン中の１．６Ｍ）（４．２４ｍＬ、６．７８ｍｍｏｌ）を、ＴＨＦ（３０ｍＬ）中の、－７８℃に冷却された２－メチル－１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール（中間体８５）（２．０ｇ、６．１６ｍｍｏｌ）に２０分の時間をかけて窒素下で滴下により加えた。得られた暗赤色の溶液を－７８℃で３０分間撹拌し、次いで４－クロロベンズアルデヒド（０．８６７ｇ、６．１６ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１０ｍＬ）中の溶液を滴下により加えた。反応物をゆっくりと０℃まで温まらせ、次いで飽和ＮＨ４Ｃｌ（５０ｍＬ）でクエンチし、そしてＴＢＭＥ（２×）で抽出した。混合した抽出物を食塩水で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥し、蒸発によって濃縮し、次いでシリカのフラッシュクロマトグラフィーによって、イソヘキサン中の２０から３０％までのＥｔＯＡｃの溶出勾配で精製した。純粋な画分を乾燥状態まで蒸発して、１－（４－クロロフェニル）－２－（１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール－２－イル）エタノール（１．８１０ｇ、６３．１％）を、無色の固体として得た。
１Ｈ　ＮＭＲ（３９９．９０２ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ　２．０５（２Ｈ，ｄ），４．５９－４．６３（１Ｈ，ｍ），５．９９（１Ｈ，ｄ），６．６６（１Ｈ，ｄ），６．９６－７．０２（９Ｈ，ｍ），７．２６（２Ｈ，ｄ），７．３７－７．４０（９Ｈ，ｍ）；
ｍ／ｚ（ＥＳＩ＋）（Ｍ＋Ｈ）＋＝４６５；ＨＰＬＣ　ｔＲ＝３．５４分。

【０５２１】
中間体８７：２－（１－（４－クロロフェニル）－２－（１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール－２－イル）エチル）イソインドリン－１，３－ジオン

【０５２２】
【化１５０】



【０５２３】
アゾジカルボン酸ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（０．８０８ｇ、３．５１ｍｍｏｌ）を、ＴＨＦ（２５ｍＬ）中の、１－（４－クロロフェニル）－２－（１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール－２－イル）エタノール（中間体８６）（１．３６ｇ、２．９２ｍｍｏｌ）、フタルイミド（０．４７３ｇ、３．２２ｍｍｏｌ）及びトリフェニルホスフィン（０．９２１ｇ、３．５１ｍｍｏｌ）に室温で１５分の時間をかけて分割して加えた。得られた溶液を室温で６０分間撹拌し、次いで蒸発によって濃縮し、そしてシリカのクラッシュクロマトグラフィーによって、イソヘキサン中の２０から４０％までのＥｔＯＡｃの溶出勾配で精製した。純粋な画分を乾燥状態まで蒸発して、２－（１－（４－クロロフェニル）－２－（１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール－２－イル）エチル）イソインドリン－１，３－ジオン（１．７８ｇ、１０２％）を、無色の泡状物として得た。
ｍ／ｚ（ＥＳＩ＋）（Ｍ＋Ｈ）＋＝５９４；ＨＰＬＣ　ｔＲ＝２．８０分。
【０５２４】
中間体８８：１－（４－クロロフェニル）－２－（１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール－２－イル）エタンアミン
【０５２５】
【化１５１】

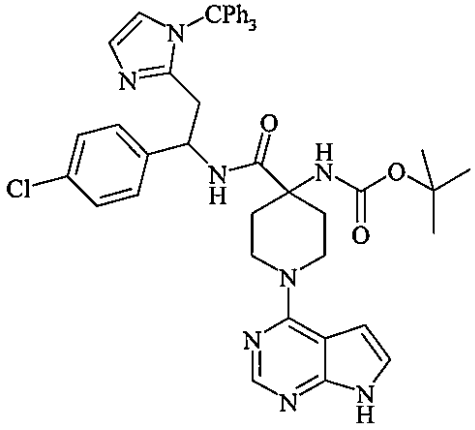


【０５２６】
メタノール（３０ｍＬ）中の、２－（１－（４－クロロフェニル）－２－（１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール－２－イル）エチル）イソインドリン－１，３－ジオン（中間体８７）（１．７８ｇ、３．００ｍｍｏｌ）及びヒドラジン水和物（０．２０４ｍＬ、４．１９ｍｍｏｌ）を、３時間還流した。得られた透明な溶液を室温まで一晩で冷却するままにし、次いで濾過した。濾液を２０ｇのＳＣＸカートリッジにかけ、そしてメタノールで、続いて２ＮのNH_3（ＭｅＯＨ）で溶出した。生成物を含有する画分を混合し、そして蒸発によって濃縮し、次いでシリカのフラッシュクロマトグラフィーによって、ＤＣＭ中の２から５％までのＭｅＯＨの溶出勾配で精製した。純粋な画分を乾燥状態まで蒸発して、１－（４－クロロフェニル）－２－（１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール－２－イル）エタンアミン（０．９４２ｇ、６７．８％）を、無色の固体として得た。
１Ｈ　ＮＭＲ（３９９．９０２ＭＨｚ，ＣＤＣｌ３）δ　２．１６（２Ｈ，ｄ），４．０１（１Ｈ，ｔ），６．７４（１Ｈ，ｄ），６．９０（２Ｈ，ｄ），６．９９（１Ｈ，ｄ），７．０８－７．１３（７Ｈ，ｍ），７．２９－７．３２（１０Ｈ，ｍ）；
ｍ／ｚ（ＥＳＩ＋）（Ｍ＋Ｈ）＋＝４６４；ＨＰＬＣ　ｔＲ＝３．１３分。
【０５２７】

中間体８９：４－（１－（４－クロロフェニル）－２－（１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール－２－イル）エチルカルバモイル）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－イルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【０５２８】

【化１５２】



【０５２９】

ヘキサフルオロリン酸Ｏ－（７－アザベンゾトリアゾール－１－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルウロニウム（１６６ｍｇ、０．４４ｍｍｏｌ）を、ＤＭＦ（２．０ｍＬ）中の、４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボン酸（中間体１）（１５０ｍｇ、０．４２ｍｍｏｌ）、１－（４－クロロフェニル）－２－（１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール－２－イル）エタンアミン（中間体８８）（１９３ｍｇ、０．４２ｍｍｏｌ）及びＮ－エチルジイソプロピルアミン（０．０８７ｍＬ、０．５０ｍｍｏｌ）に室温で分割して加えた。得られた溶液を室温で３時間撹拌し、次いで水（１０ｍＬ）でクエンチして、淡黄色の沈澱物を得た。沈澱物を濾過によって収集し、水で洗浄し、そして真空下で乾燥して、４－（１－（４－クロロフェニル）－２－（１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール－２－イル）エチルカルバモイル）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－イルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（３２０ｍｇ、９５％）を、クリーム色の固体として得て、これを更なる精製無しに使用した。

１Ｈ　ＮＭＲ（３９９．９０２ＭＨｚ，ＣＤＣｌ３）δ　１．４０（９Ｈ，ｓ），２．０５－２．２９（６Ｈ，ｍ），３．５６－３．６１（２Ｈ，ｍ），４．３５－４．４２（２Ｈ，ｍ），５．３３（１Ｈ，ｓ），６．５０（１Ｈ，ｄ），６．７８（１Ｈ，ｍ），６．９３（２Ｈ，ｄ），６．９７－７．０１（７Ｈ，ｍ），７．１３（２Ｈ，ｄ），７．２６－７．３５（１０Ｈ，ｍ），８．２７（１Ｈ，ｓ），９．２５（１Ｈ，ｂｒｓ），１０．２２（１Ｈ，ｂｒｓ）．

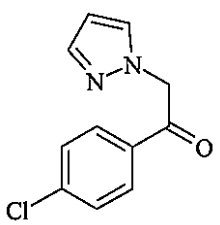
ｍ／ｚ（ＥＳＩ＋）（Ｍ＋Ｈ）＋＝８０７；ＨＰＬＣ　ｔＲ＝２．２８分。

【０５３０】

中間体９０：１－（４－クロロフェニル）－２－（１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エタノン

【０５３１】

【化１５３】



【０５３２】

ＤＭＥ（７０ｍＬ）中に溶解されたピラゾール（３．４０ｇ、４９．９８ｍｍｏｌ）及び２－ブロモ－４’－クロロアセトフェノン（１１．４４ｇ、４９ｍｍｏｌ）の溶液を、室温の窒素下で５日間攪拌した。ジエチルエーテルを加え、そして沈澱物を濾過し、ジエチルエーテルで洗浄し、そして真空中で一晩乾燥して、純白の結晶の８．８４２ｇの粗製の生成物を得た。濃アンモニア水（３０％；３６ｍｌ）を、７ｍｌの水中の８．７６ｇの粗製の生成物の懸濁液に加えた。反応物を４０分間撹拌し、その後、黄色の結晶を濾過し、少量の水で洗浄し、真空中で乾燥して、１－（４－クロロフェニル）－２－（１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エタノン（５．０４ｇ、２２．８４ｍｍｏｌ、４６．６％）を、淡黄色の固体として得た。洗液の再抽出により更なる生成物を得た。これを、シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーによって、ジクロロメタン中の０から１０％の酢酸エチルで溶出して精製した。溶媒を乾燥状態まで蒸発して、１－（４－クロロフェニル）－２－（１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エタノン（２．７８ｇ、１２．６０ｍｍｏｌ、２５．７％）を、無色の結晶質の固体として得た。

ＮＭＲ　＆　ＭＳ＝ＥＮ００２２８－１２－０１

ｍ／ｚ（ＥＳＩ＋）（Ｍ＋Ｈ）＋＝２２１．

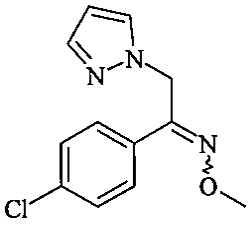
１Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　５．８３（２Ｈ，ｓ），６．６１（１Ｈ，ｄｄ），７．４８（１Ｈ，ｄ），７．６６（２Ｈ，ｄ），７．７３（１Ｈ，ｄ），８．０４（２Ｈ，ｄ）。

【０５３３】

中間体９１：（Ｚ）及び（Ｅ）－１－（４－クロロフェニル）－２－（１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エタノンＯ－メチルオキシム

【０５３４】

【化１５４】



【０５３５】

メトキシルアミン塩酸塩（０．６６８ｇ、８．００ｍｍｏｌ）を、１－（４－クロロフェニル）－２－（１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エタノン（中間体９０）（１．１０３ｇ、５ｍｍｏｌ）の撹拌された溶液に室温のアルゴン下で加えた。得られた溶液を室温で一晩攪拌した。ピリジンを真空中で蒸発し、そして残った固体を炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液（５０－１００ｍｌ）で摩砕した。固体を濾過し、水で洗浄し、そして乾燥して、（Ｚ）及び（Ｅ）－１－（４－クロロフェニル）－２－（１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エタノンＯ－メチルオキシム（１．０８０ｇ、８７％）を、暗黄色の固体として得た。

ＮＭＲ　＆　ＭＳ＝ＥＮ００２２８－１８－０１

ｍ／ｚ（ＥＳＩ＋）（Ｍ＋Ｈ）＋＝２５０．

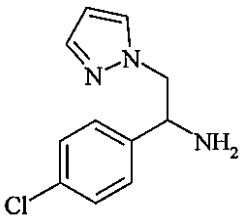
１Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　３．９９（３Ｈ，ｓ），５．４４（２Ｈ，ｓ），６．１９（１Ｈ，ｄｄ），７．３６（１Ｈ，ｄ），７．４２（２Ｈ，ｄ），７．６５（２Ｈ，ｄ），７．７１（１Ｈ，ｄ）。

【０５３６】

中間体９２：１－（４－クロロフェニル）－２－（１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エタンアミン

【０５３７】

【化１５５】



【０５３８】

ボランテトラヒドロフラン複合体（１５．００ｍＬ、１５．００ｍｍｏｌ）を、ＴＨＦ（３０ｍＬ）中に溶解された（Ｚ）及び（Ｅ）－１－（４－クロロフェニル）－２－（１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エタノンＯ－メチルオキシム（中間体９１）（０．７４９ｇ、３ｍｍｏｌ）の室温のアルゴン下の撹拌された溶液に加えた。得られた溶液を還流下で３時間撹拌した。混合物を氷／水浴中で冷却し、そして水（２５ｍｌ）を、続いて２０％のＮａＯＨ（２５ｍｌ）を注意深く加えた。得られた二相性の混合物を磁気的に激しく撹拌しながら一晩還流し、そして冷却させた。ジエチルエーテルを加え、そして層を分離した。有機層をジエチルエーテルで更に抽出し、$MgSO_4$で乾燥し、濾過し、そして蒸発して、粗製の生成物（７４１ｍｇ、５５％）を得た。これを、次の反応に直接使用した。

ＮＭＲ＝ＥＮ００２２８－２７－０１

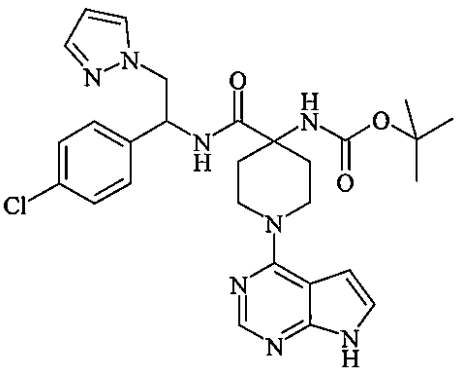
１Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ３）δ　４．２３（１Ｈ，ｄｄ），４．４２（１Ｈ，ｄｄ），４．６１（１Ｈ，ｄｄ），６．５４（１Ｈ，ｄｄ），７．１４（２Ｈ，ｄ），７．３４（２Ｈ，ｄ），７．６０（１Ｈ，ｄ），７．８８（１Ｈ，ｄ）。

【０５３９】

中間体９３：４－（１－（４－クロロフェニル）－２－（１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エチルカルバモイル）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－イルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【０５４０】

【化１５６】



【０５４１】

ＨＡＴＵ（０．２０９ｇ、０．５５ｍｍｏｌ）を、Ｎ－メチル－２－ピロリジノン（３．０ｍＬ）中の、４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボン酸（中間体１）（０．１８１ｇ、０．５０ｍｍｏｌ）、１－（４－クロロフェニル）－２－（１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エタンアミン（中間体９２）（０．２０２ｇ、０．５ｍｍｏｌ）及びＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．１７４ｍＬ、１．００ｍｍｏｌ）に室温のアルゴン下で一度に加えた。得られた溶液を一晩攪拌した。反応混合物を、Ｗａｔｅｒｓ　Ｘ－Ｂｒｉｄｇｅ逆相カラム（Ｃ－１８、５ミクロンシリカ、直径１９ｍｍ、長さ１００ｍｍ、４０ｍｌ／分の流速）並びに分離用ＨＰＬＣによって、溶出剤として水（０．２％の炭酸アンモニウムを含有）及びアセトニトリルの減少する極性の混合物を使用して精製した。所望の化合物を含有する画分を乾燥状態まで蒸発して、４－（１－（４－クロロフェニル）－２－（１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エチルカルバモイル）－１－（７Ｈ－ピロロ［２

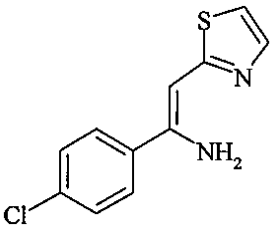
，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－イルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（０．２１６ｇ、７６％）を、白色の結晶質の固体として得た。
ｍ／ｚ（ＥＳＩ＋）（Ｍ＋Ｈ）＋＝５６５．
ＮＭＲ＝ＥＮ００２２８－２８－０１
１Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　１．４０（９Ｈ，ｓ），１．７２（１Ｈ，ｍ），１．８７（２Ｈ，ｍ），２．００（１Ｈ，ｍ），３．５３（１Ｈ，ｍ），３．５２（１Ｈ，ｍ），３．９４（１Ｈ，ｍ），４．１３（１Ｈ，ｍ），４．３８（１Ｈ，ｄｄ），４．７４（１Ｈ，ｄｄ），５．３０（１Ｈ，ｄｔ），６．１４（１Ｈ，ｄｄ），６．５７（１Ｈ，ｄ），７．１６（１Ｈ，ｄ），７．２５（１Ｈ，ｓ），７．２９（４Ｈ，ｓ），７．４３（１Ｈ，ｄ），７．５３（１Ｈ，ｓ），８．１２（１Ｈ，ｓ），８．３５（１Ｈ，ｄ），１１．６７（１Ｈ，ｓ）。

【０５４２】

中間体９４：（Ｚ）－１－（４－クロロフェニル）－２－（チアゾール－２－イル）エタンアミン

【０５４３】

【化１５７】



【０５４４】

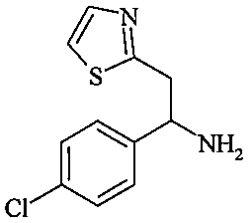
Ｎ－ブチルリチウムのヘキサン中の２．５Ｍの溶液（８．００ｍＬ、２０．００ｍｍｏｌ）を、ＴＨＦ（３５．００ｍＬ）中に溶解された２－メチルチアゾール（１．９８３ｇ、２０ｍｍｏｌ）に、５分の時間をかけてアルゴン下の－７０℃で滴下により加えた。得られた淡黄色のスラリーを－７０℃で２．５時間撹拌した。ＴＨＦ（３５．００ｍＬ）中の４－クロロベンゾニトリル（２．７５ｇ、２０．００ｍｍｏｌ）を懸濁液に滴下により加え、添加の終了後、これを－７０℃で９０分間撹拌した。反応混合物を撹拌下で、そして暗所で室温まで温まらせた。粗製物を乾燥状態まで濃縮し、そして酢酸エチルで希釈し、次いで水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、そして濃縮した。粗製の生成物を、シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーによって、ジクロロメタン中の１０から１００％までの酢酸エチルで溶出して精製した。溶媒を乾燥状態まで蒸発して、（Ｚ）－１－（４－クロロフェニル）－２－（チアゾール－２－イル）エタンアミン（１．４６６ｇ、３１．０％）を、淡黄色の固体として得た。
ＮＭＲ　＆　ＭＳ＝ＥＮ００２２８－４５－０１
ｍ／ｚ（ＥＳＩ＋）（Ｍ＋Ｈ）＋＝２３７
１Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ３）δ　５．７２（１Ｈ，ｓ），６．５４（２Ｈ，ｍ），６．９９（１Ｈ，ｄ），７．３８（ｄ，２Ｈ），７．５５（２Ｈ，ｄ），７．６８（１Ｈ，ｄ）。

【０５４５】

中間体９５：１－（４－クロロフェニル）－２－（チアゾール－２－イル）エタンアミン

【０５４６】

【化１５８】



【０５４７】

ＭｅＯＨ中の塩酸の２Ｎの室温の溶液を、（Ｚ）－１－（４－クロロフェニル）－２－（チアゾール－２－イル）エタンアミン（中間体９４）（１．４５ｇ、６．１３ｍｍｏｌ）及びＭｅＯＨ（４５ｍＬ）中に溶解した微量のブリモクレゾールグリーンを、溶液が暗青色からオレンジ色に変わるまで滴下により加えた。水素化シアノホウ素ナトリウム（０．４８１ｇ、７．６６ｍｍｏｌ）を撹拌された溶液に一度に加え、そしてオレンジ色を、メタノール中の塩酸の２Ｎ溶液を室温で滴下により加えることによって維持した。１時間撹拌した後、溶媒を真空下で除去し、粗製物を水中に取込み、メタノール中の塩酸の２Ｎの溶液を数滴添加することによって、ｐＨを概略２に調節した。水相をジエチルエーテルで二回洗浄し、次いで水酸化ナトリウムの６Ｎの水溶液を添加することによって、ｐＨを１４に調節し、そして塩基性の水相をジエチルエーテルで二回抽出した。有機相を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、そして濃縮して、１－（４－クロロフェニル）－２－（チアゾール－２－イル）エタンアミン（１．３１０ｇ、９０％）を、無色の油状物として得た。

ＮＭＲ＝ＥＮ００２２８－４７－０１

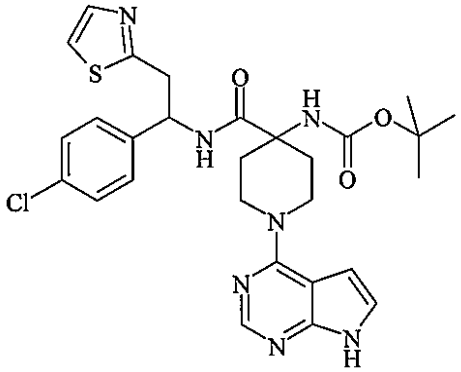
１Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　２．１０（２Ｈ，ｍ），３．２２（１Ｈ，ｄｄ），３．２６（１Ｈ，ｄｄ），４．２２（１Ｈ，ｔ），７．３２（２Ｈ，ｄ），７．３７（２Ｈ，ｄ），７．５１（１Ｈ，ｄ），７．６６（１Ｈ，ｄ）。

【０５４８】

中間体９６：４－（１－（４－クロロフェニル）－２－（チアゾール－２－イル）エチルカルバモイル）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－イルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【０５４９】

【化１５９】



【０５５０】

ＨＡＴＵ（０．４１８ｇ、１．１０ｍｍｏｌ）を、Ｎ－メチル－２－ピロリジノン（５．０ｍＬ）中の、４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボン酸（中間体１）（０．３６１ｇ、１．０ｍｍｏｌ）、１－（４－クロロフェニル）－２－（チアゾール－２－イル）エタンアミン（中間体９５）（０．３１８ｇ、１．００ｍｍｏｌ）及びＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．３４８ｍＬ、２．００ｍｍｏｌ）に室温のアルゴン下で一度に加えた。得られた溶液を一晩攪拌した。Et_2Oを加えて、粗野な生成物を沈澱させ、

これを濾過し、Ｅｔ$_2$Ｏで十分に洗浄し、そして真空中で乾燥して、４－（１－（４－クロロフェニル）－２－（チアゾール－２－イル）エチルカルバモイル）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－イルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（０．５５０ｇ、９４％）を得た。

ＮＭＲ　＆　ＭＳ＝ＥＮ００２２８－４８－０１

１Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　１．２３（９Ｈ，ｓ），１．７４（１Ｈ，ｍ），１．８９（２Ｈ，ｍ），２．００（１Ｈ，ｍ），３．１０（２Ｈ，ｄｄ），３．５２（１Ｈ，ｍ），３．５８（１Ｈ，ｍ），４．００（１Ｈ，ｍ），４．１９（１Ｈ，ｍ），５．２９（１Ｈ，ｄｔ），６．５７（１Ｈ，ｄ），７．１７（１Ｈ，ｄ），７．３０（２Ｈ，ｄ），７．３７（２Ｈ，ｄ），７．５４（１Ｈ），ｄ），７．６９（１Ｈ，ｄ），８．１３（１Ｈ，ｓ），８．３３（１Ｈ，ｄ），８．４７（１Ｈ，ｄ），１１．６８（１Ｈ，ｓ）

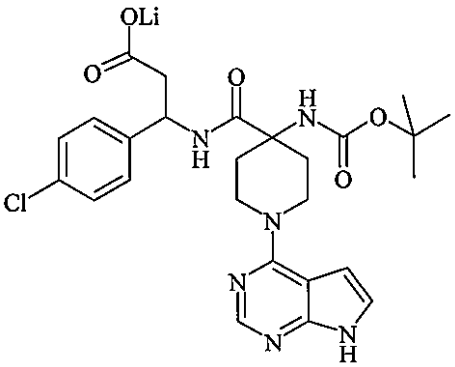
ｍ／ｚ（ＥＳＩ＋）（Ｍ＋Ｈ）＋＝５８２。

【０５５１】

中間体９７：３－（４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボキシアミド）－３－（４－クロロフェニル）プロパン酸リチウム

【０５５２】

【化１６０】



【０５５３】

水中の２Ｎの水酸化リチウム（１．４３６ｍＬ、２．８７ｍｍｏｌ）を、３－（４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボキシアミド）－３－（４－クロロフェニル）プロパン酸メチル（中間体３５）（４００ｍｇ、０．７２ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（４０ｍＬ）中の撹拌された懸濁液に室温で加えた。得られた懸濁液は急速に溶液になり、そして次いで室温で一晩攪拌した。翌朝、白色の沈殿物が形成された。これを濾過し、そして真空中で乾燥して、３－（４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボキシアミド）－３－（４－クロロフェニル）プロパン酸リチウム（３９６ｍｇ、１００％）を得た。

ＮＭＲ　＆　ＭＳ＝ＥＮ００２２８－３９－０１

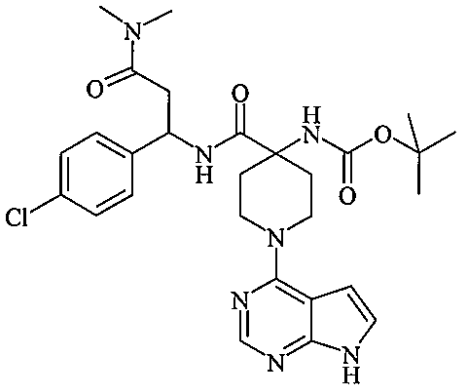
１Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　１．４１（９Ｈ，ｓ），１．８９（２Ｈ，ｍ），２．０６（２Ｈ，ｍ），２．２７（２Ｈ，ｍ），３．３０（２Ｈ，ｍ　Ｈ２Ｏにより部分的に遮蔽），４．３３（２Ｈ，ｍ），４．８３（１Ｈ，ｍ），６．５７（１Ｈ，ｓ），７．１４（１Ｈ，ｓ），７．２２（２Ｈ，ｄ），７．３２（２Ｈ，ｄ），７．５８（１Ｈ，ｍ），８．１０（１Ｈ，ｓ），１０．０２（１Ｈ，ｓ）；

ｍ／ｚ（ＥＳＩ－）（Ｍ－Ｌｉ）－＝５４１。

【０５５４】

中間体９８：４－（１－（４－クロロフェニル）－３－（ジメチルアミノ）－３－オキソプロピルカルバモイル）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－イルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル

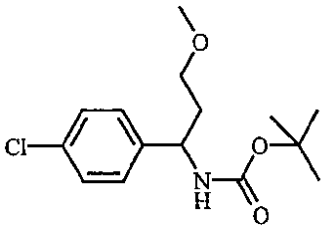
【０５５５】
【化１６１】



【０５５６】
ＨＡＴＵ（１５２ｍｇ、０．４０ｍｍｏｌ）を、Ｎ－メチル－２－ピロリジノン（３．０ｍＬ）中の、３－（４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボキシアミド）－３－（４－クロロフェニル）プロパン酸リチウム（中間体９７）（２００ｍｇ、０．３６ｍｍｏｌ）、ジメチルアミン塩酸塩（４８．０ｍｇ、０．５９ｍｍｏｌ）及びＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．１９０ｍＬ、１．０９ｍｍｏｌ）に室温のアルゴン下で一度に加えた。得られた溶液を一晩攪拌した。ジエチルエーテルを加えて、粗製の生成物を沈澱させ、これはゴム状物として形成した。これをEt_2Oで洗浄し、そして乾燥して、粗製のゴム状物（７７０ｍｇ）を得て、これを、更なる精製無しにその後の反応に使用した。

【０５５７】
中間体９９：１－（４－クロロフェニル）－３－メトキシプロピルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【０５５８】
【化１６２】



【０５５９】
水素化ナトリウム（３５．０ｍｇ、０．８７ｍｍｏｌ）を、ＴＨＦ（１０ｍＬ）中の、１－（４－クロロフェニル）－３－ヒドロキシプロピルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（中間体３０）（２００ｍｇ、０．７０ｍｍｏｌ）に０℃の窒素下で加えた。混合物を０℃で１５分間攪拌した。ヨウ化メチル（０．０４４ｍＬ、０．７０ｍｍｏｌ）を滴下により加え、そして得られた懸濁液を２２℃で４時間攪拌した。反応を$KHSO_4$溶液（１Ｍ、０．５ｍＬ）及び水（１５ｍＬ）でクエンチした。混合物をジエチルエーテル（３×２０ｍＬ）で抽出した；混合した抽出物を飽和食塩水（２０ｍＬ）で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥し、濾過し、そして蒸発して、粗製の生成物を得た。粗製の生成物を、シリカのフラッシュクロマトグラフィーによって、イソヘキサン中の２０から６０％までのＥｔＯＡｃの溶出勾配で精製した。純粋な画分を乾燥状態まで蒸発して、１－（４－クロロフェニル）－３－メトキシプロピルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（８０ｍｇ、３８．１％）を、白色の固体として得た。
１Ｈ　ＮＭＲ（３９９．９０２ＭＨｚ，ＣＤＣｌ３）δ　１．４０（９Ｈ，ｓ），１．９１（１Ｈ，ｓ），２．０１（１Ｈ，ｓ），３．３０（３Ｈ，ｓ），３．３２（２Ｈ，ｍ）

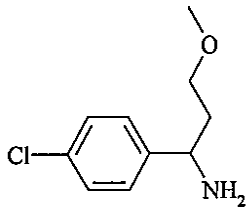
，４．７９（１Ｈ，ｂｒ．ｓ），５．４５（１Ｈ，ｂｒ．ｓ），７．２０（２Ｈ，ｄ），７．２９（２Ｈ，ｄ）；
ｍ／ｚ（ＥＳＩ＋）（Ｍ＋Ｈ）＋＝３００，３０２（Ｍ＋Ｈ＋），２４４．３，２４６．３（Ｍ＋Ｈ＋　－Ｃ４Ｈ８）；ＨＰＬＣ　ｔＲ＝２．５８分。

【０５６０】

中間体１００：１－（４－クロロフェニル）－３－メトキシプロパン－１－アミン

【０５６１】

【化１６３】



【０５６２】

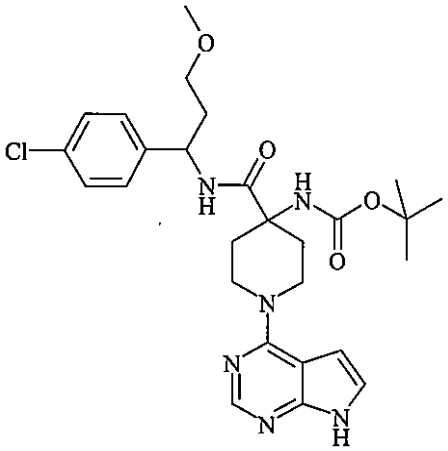
塩化水素（１，４－ジオキサン中の４Ｍ、０．６６７ｍＬ、２．６７ｍｍｏｌ）を、ＤＣＭ（５ｍＬ）及びメタノール（２ｍＬ）の混合物中の、１－（４－クロロフェニル）－３－メトキシプロピルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（中間体９９）（８０ｍｇ、０．２７ｍｍｏｌ）に２２℃で加えた。得られた溶液を２２℃で５時間攪拌した。混合物を濃縮し、そして残渣をＳＣＸカラムを使用するイオン交換クロマトグラフィーによって精製した。所望の生成物を２ＭのＮＨ$_3$／ＭｅＯＨを使用したカラムから溶出し、そして純粋な画分を乾燥状態まで蒸発して、１－（４－クロロフェニル）－３－メトキシプロパン－１－アミン（４７．０ｍｇ、８８％）を、無色の油状物として得た。
１Ｈ　ＮＭＲ（３９９．９０２ＭＨｚ，ＣＤＣｌ３）δ　１．８０－１．９６（２Ｈ，ｍ），３．３１（３Ｈ，ｓ），３．３２（１Ｈ，ｍ），３．４３（１Ｈ，ｍ），４．０９（１Ｈ，ｔ），７．２７－７．３１（４Ｈ，ｍ）；
ｍ／ｚ（ＥＳＩ＋）（Ｍ＋Ｈ）＋＝２００．２，２０２．３（Ｍ＋Ｈ＋）；ＨＰＬＣ　ｔＲ＝１．７０分。

【０５６３】

中間体１０１：４－（１－（４－クロロフェニル）－３－メトキシプロピルカルバモイル）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【０５６４】

【化１６４】



【０５６５】

ヘキサフルオロリン酸Ｏ－（７－アザベンゾトリアゾール－１－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルウロニウム（５５．２ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）を、ＮＭＰ（５ｍＬ）中の、４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３

－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボン酸（中間体１）（５０ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）及びＮ－エチルジイソプロピルアミン（０．０２９ｍＬ、０．１７ｍｍｏｌ）に加えた。得られた溶液を５０℃で１０分間攪拌し、次いで周囲温度に冷却した。１－（４－クロロフェニル）－３－メトキシプロパン－１－アミン（中間体１００）（２７．６ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）をＮＭＰ（２ｍＬ）中の溶液として加えた。得られた混合物を２２℃で１６時間攪拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃ（７５ｍＬ）で希釈し、そして水（６×７５ｍＬ）、及び飽和食塩水（５０ｍＬ）で連続して洗浄した。有機層を$MgSO_4$で乾燥し、濾過し、そして蒸発して、粗製の生成物を得た。粗製の生成物を、シリカのフラッシュクロマトグラフィーによって、ＤＣＭ中の１から４％までの溶出勾配（１０：１のＭｅＯＨ／濃NH_3（水溶液））で精製した。純粋な画分を乾燥状態まで蒸発して、４－（１－（４－クロロフェニル）－３－メトキシプロピルカルバモイル）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（５２．０ｍｇ、６９．２％）を、白色の固体として得た。

１Ｈ　ＮＭＲ（３９９．９０２ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ　１．４２（９Ｈ，ｓ），１．９０（２Ｈ，ｔ），１．９２－２．０５（４Ｈ，ｍ），３．２２（３Ｈ，ｓ），３．２９（２Ｈ，ｔ），３．５５（２Ｈ，ｍ），４．２４（２Ｈ，ｍ），４．８９（１Ｈ，ｄｔ），６．６０（１Ｈ，ｄｄ），７．０５（１Ｈ，ｂｒ．），７．１６（１Ｈ，ｄｄ），７．３３（４Ｈ，ｍ），７．９９（１Ｈ，ｄ），８．１３（１Ｈ，ｓ），１１．６５（１Ｈ，ｓ）；

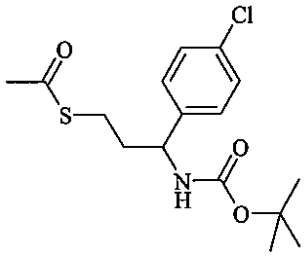
ｍ／ｚ（ＥＳＩ＋）（Ｍ＋Ｈ）＋＝５４３．４，５４５．３；ＨＰＬＣ　ｔＲ＝２．３１分。

【０５６６】

中間体１０２：エタンチオ酸Ｓ－３－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－３－（４－クロロフェニル）プロピル

【０５６７】

【化１６５】



【０５６８】

チオ酢酸カリウム（４３．９ｍｇ、０．３８ｍｍｏｌ）を、ＤＭＦ（５ｍＬ）中の、メタンスルホン酸３－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－３－（４－クロロフェニル）プロピル（中間体３１）（７０ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ）に２２℃で加えた。得られた溶液を、５０℃で２時間攪拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）で希釈し、そして２０％飽和食塩水（４×５０ｍＬ）及び飽和食塩水（２５ｍＬ）で連続して洗浄した。有機層を$MgSO_4$で乾燥し、濾過し、そして蒸発して、粗製の生成物を得た。粗製の生成物を、シリカのフラッシュクロマトグラフィーによって、イソヘキサン中の１５％のＥｔＯＡｃの溶出溶媒で精製した。純粋な画分を乾燥状態まで蒸発して、エタンチオ酸Ｓ－３－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－３－（４－クロロフェニル）プロピル（６１．０ｍｇ、９２％）を、白色の固体として得た。

１Ｈ　ＮＭＲ（３９９．９０２ＭＨｚ，ＣＤＣｌ３）δ　１．４１（９Ｈ，ｓ），１．９８（２Ｈ，ｄｔ），２．３２（３Ｈ，ｓ），２．８３（２Ｈ，ｍ），４．６７（１Ｈ，ｂｒ．ｓ），４．８８（１Ｈ，ｂｒ．ｓ），７．２０（２Ｈ，ｄ），７．３０（２Ｈ，ｄ）；

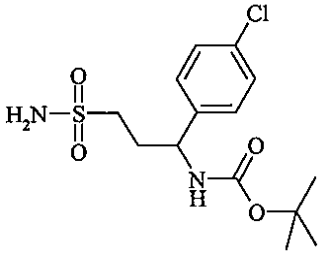
ｍ／ｚ（ＥＳＩ＋）（Ｍ＋Ｈ＋　－Ｃ４Ｈ８）＝２８８．３，２９０．３；ＨＰＬＣ　ｔＲ＝２．８０分。

【０５６９】

中間体１０３：１－（４－クロロフェニル）－３－スルファモイルプロピルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【０５７０】

【化１６６】



【０５７１】

Ｎ－クロロスクシンイミド（９０ｍｇ、０．６７ｍｍｏｌ）を、アセトニトリル（３ｍＬ）及び２Ｍの塩酸（０．１ｍＬ）の１０℃に冷却された混合物に加えた。エタンチオ酸Ｓ－３－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－３－（４－クロロフェニル）プロピル（中間体１０２）（５８ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）をアセトニトリル（２ｍＬ）中の溶液として滴下により加え、そして得られた溶液を２２℃で１時間攪拌した。濃アンモニア水溶液（３ｍＬ、６３．００ｍｍｏｌ）を滴下により加え、そして混合物を３日間撹拌した。混合物を蒸発し、そして残渣をＤＣＭ（３０ｍＬ）及び水間に分配した。水層をＤＣＭ（３０ｍＬ）で抽出し、そして抽出物を有機層と混合した。混合した有機物を相分離濾紙を通して濾過し、そして蒸発した。残渣を、シリカのフラッシュクロマトグラフィーによって、イソヘキサン中の３０から８０％までのＥｔＯＡｃの溶出勾配で精製した。生成物を含有する画分を乾燥状態まで蒸発して、１－（４－クロロフェニル）－３－スルファモイルプロピルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（４０．０ｍｇ、６８．０％）を、白色の固体として得た。

１Ｈ　ＮＭＲ（３９９．９０２ＭＨｚ，ＣＤＣｌ３）δ　１．４２（９Ｈ，ｓ），２．７５－２．９１（２Ｈ，ｍ），３．１１－３．１７（２Ｈ，ｍ），４．７４（１Ｈ，ｂｒ．ｓ），４．９３（１Ｈ，ｔ），７．２３（２Ｈ，ｄ），７．３４（２Ｈ，ｄ）；

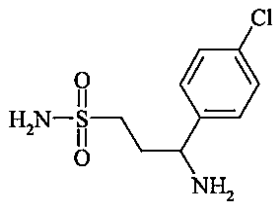
ｍ／ｚ（ＥＳＩ＋）（Ｍ＋Ｈ＋　－Ｃ４Ｈ８）＝２９３．２，２９５．２；ＨＰＬＣ　ｔＲ＝２．１１分。

【０５７２】

中間体１０４：３－アミノ－３－（４－クロロフェニル）プロパン－１－スルホンアミド

【０５７３】

【化１６７】



【０５７４】

塩化水素（ジオキサン中の４Ｍ、１．０ｍＬ、４．００ｍｍｏｌ）を、ＤＣＭ（５ｍＬ）及びメタノール（２ｍＬ）の混合物中の、１－（４－クロロフェニル）－３－スルファモイルプロピルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（中間体１０３）（３８ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）に２２℃で加えた。得られた溶液を２２℃で２４時間攪拌した。混合物を乾燥状態まで蒸発し、そして残渣をＳＣＸカラムを使用するイオン交換クロマトグラフィーによって精製した。所望の生成物をＤＣＭ中の３０％（ＭｅＯＨ中の２ＭのＮＨ$_3$）を使用してカラムから溶出し、そして純粋な画分を乾燥状態まで蒸発して、３－アミノ－３－（４

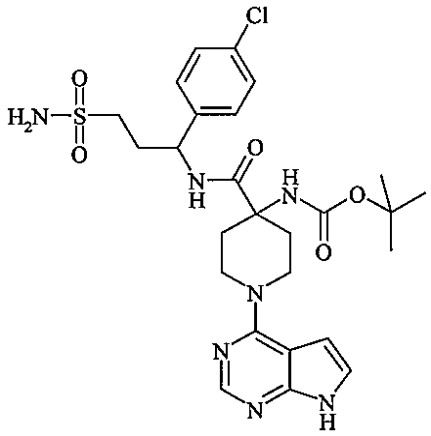
－クロロフェニル）プロパン－１－スルホンアミド（２０．００ｍｇ、７３．８％）を、無色のゴム状物として得た。
ｍ／ｚ（ＥＳＩ＋）（Ｍ＋Ｈ）＋＝２４９．２，２５１．２；ＨＰＬＣ　ｔＲ＝１．３２分。

【０５７５】

中間体１０５：４－（１－（４－クロロフェニル）－３－スルファモイルプロピルカルバモイル）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－イルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【０５７６】

【化１６８】



【０５７７】

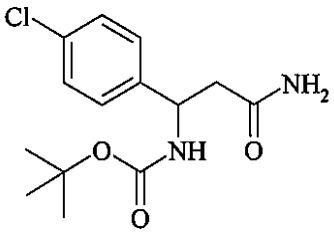
ヘキサフルオロリン酸Ｏ－（７－アザベンゾトリアゾール－１－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルウロニウム（３０．９ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ）を、ＮＭＰ（５ｍＬ）中の、４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボン酸（中間体１）（２８ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ）及びＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．０１６ｍＬ、０．０９ｍｍｏｌ）に２２℃で加えた。得られた懸濁液を５０℃で１０分間攪拌した。混合物を周囲温度に冷却し、そして３－アミノ－３－（４－クロロフェニル）プロパン－１－スルホンアミド（中間体１０４）（１９．２７ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ）をＮＭＰ（２ｍＬ）中の溶液として加えた。混合物を２２℃で３日間撹拌した。混合物をメタノールで希釈し、そしてＳＣＸカラムに付加した。粗製の生成物をイオン交換クロマトグラフィーによって精製した；所望の生成物を２ＭのＮＨ$_3$／ＭｅＯＨを使用してカラムから溶出し、そして純粋な画分を乾燥状態まで蒸発した。粗製の生成物を、シリカのフラッシュクロマトグラフィーによって、ＤＣＭ中の２から６％までの（１０：１のＭｅＯＨ／濃ＮＨ$_3$（水溶液））の溶出勾配で精製した。純粋な画分を乾燥状態まで蒸発して、４－（１－（４－クロロフェニル）－３－スルファモイルプロピルカルバモイル）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－イルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１６．００ｍｇ、３４．９％）を、白色の固体として得た。
ｍ／ｚ（ＥＳＩ＋）（Ｍ＋Ｈ）＋＝５９２．４，５９４．３；ＨＰＬＣ　ｔＲ＝１．９９分。

【０５７８】

中間体１０６：３－アミノ－１－（４－クロロフェニル）－３－オキソプロピルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【０５７９】

【化１６９】



【０５８０】

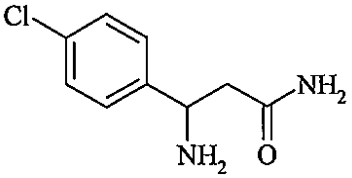
ヘキサフルオロ－リン酸Ｏ－（７－アザベンゾトリアゾール－１－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルウロニウム（４６６ｍｇ、１．２３ｍｍｏｌ）を、ＤＭＦ（４ｍＬ）中の、ｔｅｒｔ－ブチル－３－アミノ－３－（４－クロロフェニル）プロパン酸（２４５ｍｇ、０．８２ｍｍｏｌ）、塩化アンモニウム（１３１ｍｇ、２．４５ｍｍｏｌ）及びＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．８１１ｍＬ、４．９０ｍｍｏｌ）に２０℃の窒素下で一度に加えた。得られた懸濁液を２０℃で１８時間撹拌した。反応混合物を乾燥状態まで蒸発し、そしてＥｔＯＡｃ（２５ｍＬ）中に再度溶解し、そして水（２５ｍＬ）及び飽和食塩水（２５ｍＬ）で連続して洗浄した。有機層を$MgSO_4$で乾燥し、濾過し、そして蒸発して、３－アミノ－１－（４－クロロフェニル）－３－オキソプロピルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２００ｍｇ、８２％）を、白色の固体として得た。ｍ／ｚ（ＥＳＩ－）（Ｍ－Ｈ）－＝２９７；ＨＰＬＣ　ｔＲ＝１．９１分。

【０５８１】

中間体１０７：３－アミノ－３－（４－クロロフェニル）プロパンアミド

【０５８２】

【化１７０】



【０５８３】

１，４－ジオキサン中のＨＣｌ（４Ｍ）（１．６７４ｍＬ、６．６９ｍｍｏｌ）を、ＤＣＭ（２０ｍＬ）中の、３－アミノ－１－（４－クロロフェニル）－３－オキソプロピルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（中間体１０６）（２００ｍｇ、０．６７ｍｍｏｌ）に２０℃で加えた。得られた溶液を２０℃で４時間攪拌した。反応混合物を蒸発し、そしてＳＣＸカラムを使用するイオン交換クロマトグラフィーによって精製した。所望の生成物を７ＭのNH_3／ＭｅＯＨを使用してカラムから溶出し、そして純粋な画分を乾燥状態まで乾燥して、３－アミノ－３－（４－クロロフェニル）プロパンアミド（４６．０ｍｇ、３４．６％）を、白色の固体として得た。

１Ｈ　ＮＭＲ（３９９．９ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　０．９９（２Ｈ，ｔ），２．３３－２．３７（２Ｈ，ｍ），３．３８（２Ｈ，ｓ），４．２４（１Ｈ，ｔ），７．３５－７．４２（４Ｈ，ｍ），

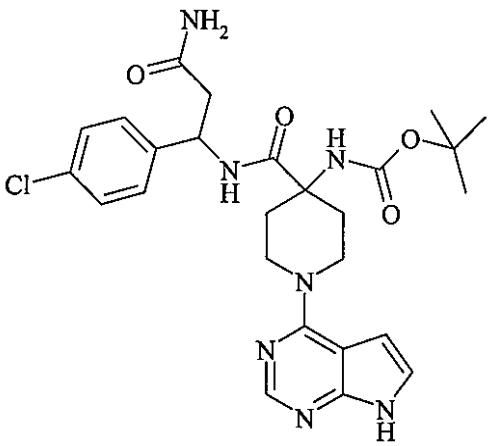
ｍ／ｚ（ＥＳＩ＋）（Ｍ＋Ｈ）＋＝１９９；ＨＰＬＣ　ｔＲ＝１．１４分。

【０５８４】

中間体１０８：４－（３－アミノ－１－（４－クロロフェニル）－３－オキソプロピルカルバモイル）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－イルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【０５８５】

【化１７１】



【０５８６】

ヘキサフルオロ－リン酸Ｏ－（７－アザベンゾトリアゾール－１－イル）－ｎ，ｎ，ｎ’，ｎ’－テトラメチルウロニウム（１２９ｍｇ、０．３４ｍｍｏｌ）を、ＤＭＦ（４ｍＬ）中の、４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボン酸（中間体１）（８２ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ）及びＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．１１２ｍＬ、０．６８ｍｍｏｌ）に２０℃の窒素下で一度に加えた。得られた溶液を２０℃で５分間攪拌した。次いで３－アミノ－３－（４－クロロフェニル）プロパンアミド（中間体１０７）（４５ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ）を反応物に加え、そして３時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、そしてＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で希釈し、そして水（２０ｍＬ）で洗浄した。有機層を$MgSO_4$で乾燥し、濾過し、そして蒸発して、４－（３－アミノ－１－（４－クロロフェニル）－３－オキソプロピルカルバモイル）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－イルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（９９ｍｇ、１００％）を得た。

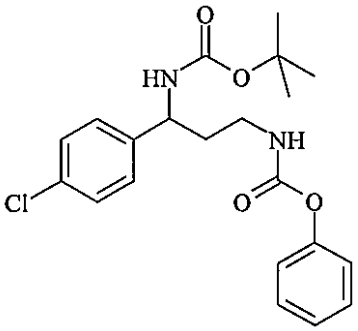
ｍ／ｚ（ＥＳＩ＋）（Ｍ＋Ｈ）＋＝５４２；ＨＰＬＣ　ｔＲ＝１．８８分。

【０５８７】

中間体１０９：Ｎ－［１－（４－クロロフェニル）－３－（フェノキシカルボニルアミノ）－プロピル］カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【０５８８】

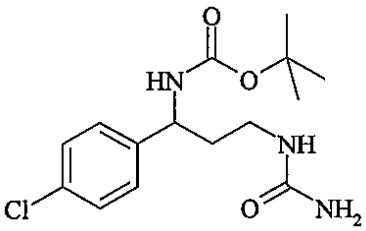
【化１７２】



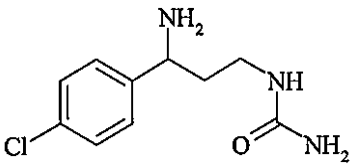
【０５８９】

クロロギ酸フェニル（０．１３２ｍＬ、１．０５ｍｍｏｌ）を、ジオキサン（１０ｍＬ）中の、３－アミノ－１－（４－クロロフェニル）プロピルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（中間体２５）（３００ｍｇ、１．０５ｍｍｏｌ）及び重炭酸ナトリウム（１３３ｍｇ、１．５８ｍｍｏｌ）に２０℃の窒素下で滴下により加えた。得られた溶液を２０℃で２時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、そしてＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で希釈し、そして水（２０ｍＬ）で洗浄した。有機層を$MgSO_4$で乾燥し、濾過し、そして蒸発して、Ｎ－［１－（４－クロロフェニル）－３－（フェノキシカルボニルアミノ）－プロピル］カル

バミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（４２７ｍｇ、１００％）を、ゴム状物として得た。
ｍ／ｚ（ＥＳＩ＋）（Ｍ＋Ｈ）＋＝４０５；ＨＰＬＣ　ｔＲ＝２．８５分。
【０５９０】
中間体１１０：１－（４－クロロフェニル）－３－ウレイドプロピルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル
【０５９１】
【化１７３】

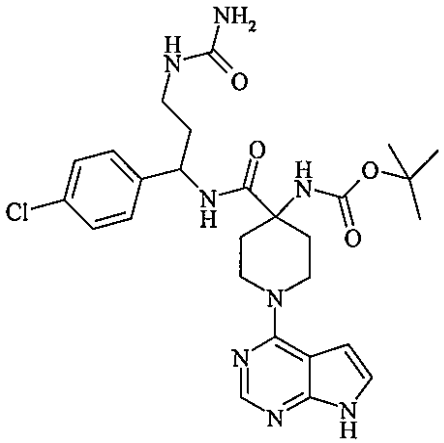


【０５９２】
塩化アンモニウム（１１３ｍｇ、２．１１ｍｍｏｌ）を、ＤＭＦ（３ｍＬ）中の、Ｎ－［１－（４－クロロフェニル）－３－（フェノキシカルボニルアミノ）プロピル］カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（中間体１０９）（４２７ｍｇ、１．０５ｍｍｏｌ）及びトリエチルアミン（０．８８２ｍＬ、６．３３ｍｍｏｌ）に一度に加えた。得られた溶液を０．３５２モルで２４時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、そしてＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で希釈し、そして水（２０ｍＬ）で洗浄した。有機層を$MgSO_4$で乾燥し、濾過し、そして蒸発して、１－（４－クロロフェニル）－３－ウレイドプロピルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（３４６ｍｇ、１００％）を得た。
ｍ／ｚ（ＥＳＩ＋）（Ｍ＋Ｈ）＋＝３２８；ＨＰＬＣ　ｔＲ＝１．９１分。
【０５９３】
中間体１１１：１－（３－アミノ－３－（４－クロロフェニル）プロピル）尿素
【０５９４】
【化１７４】



【０５９５】
１－（４－クロロフェニル）－３－ウレイドプロピルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（中間体１１０）（３４６ｍｇ、１．０６ｍｍｏｌ）を、ＴＦＡ（３ｍＬ）中に溶解し、そして２０℃で２時間攪拌した。反応物を乾燥状態まで真空吸引し、そしてＳＣＸカラムを使用するイオン交換クロマトグラフィーによって精製した。所望の生成物を０．３５ＭのNH_3／ＭｅＯＨを使用してカラムから溶出し、そして純粋な画分を乾燥状態まで蒸発して、１－（３－アミノ－３－（４－クロロフェニル）プロピル）尿素（１５１ｍｇ、６２．８％）を、黄色のゴム状物として得た。
１Ｈ　ＮＭＲ（３９９．９ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　１．６１（２Ｈ，ｑ），２．９８（２Ｈ，ｍ），３．８２（１Ｈ，ｔ），４．０５（２Ｈ，ｓ），５．３８（２Ｈ，ｓ），５．９４（１Ｈ，ｓ），７．３７（４Ｈ，ｍ），
ｍ／ｚ（ＥＳＩ＋）（Ｍ＋Ｈ）＋＝２２８；ＨＰＬＣ　ｔＲ＝１．２５分。
【０５９６】
中間体１１２：４－（１－（４－クロロフェニル）－３－ウレイドプロピルカルバモイル）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－イルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル
【０５９７】

【化１７５】



【０５９８】

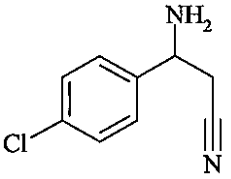
ヘキサフルオロ－リン酸Ｏ－（７－アザベンゾトリアゾール－１－イル）－ｎ，ｎ，ｎ’，ｎ’－テトラメチルウロニウム（３７８ｍｇ、０．９９ｍｍｏｌ）を、ＮＭＰ（２ｍＬ）中の、４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボン酸（中間体１）（２４０ｍｇ、０．６６ｍｍｏｌ）及びＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．３２９ｍＬ、１．９９ｍｍｏｌ）に２０℃の窒素下で一度に加えた。得られた溶液を２０℃で５分間撹拌した。次いでＮＭＰ（２ｍＬ）中の１－（３－アミノ－３－（４－クロロフェニル）プロピル）尿素（中間体１１１）（１５１ｍｇ、０．６６ｍｍｏｌ）を反応物に加え、そして１８時間撹拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で希釈し、そして水（２０ｍＬ）で洗浄した。有機層を$MgSO_4$で乾燥し、濾過し、そして蒸発して、４－（１－（４－クロロフェニル）－３－ウレイドプロピルカルバモイル）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－イルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（３７９ｍｇ、１００％）を、白色の固体として得た。ｍ／ｚ（ＥＳＩ＋）（Ｍ＋Ｈ）＋＝５７１；ＨＰＬＣ　ｔＲ＝１．８８分。

【０５９９】

中間体１１３：３－アミノ－３－（４－クロロフェニル）プロパンニトリル

【０６００】

【化１７６】



【０６０１】

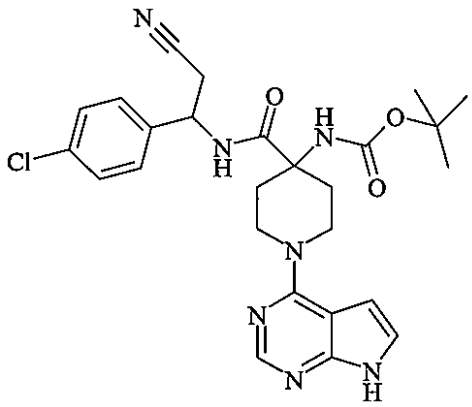
１，４－ジオキサン中のＨＣｌ（４Ｍ）（０．６６８ｍＬ、２．６７ｍｍｏｌ）を、ＤＣＭ（４ｍＬ）中の、１－（４－クロロフェニル）－２－シアノエチルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（中間体２４）（１５０ｍｇ、０．５３ｍｍｏｌ）に２０℃で一度に加えた。得られた溶液を２０℃で１８時間撹拌した。反応混合物を蒸発して、３－アミノ－３－（４－クロロフェニル）プロパンニトリル（ＨＣｌ塩）（１１５ｍｇ、９９％）を、白色の固体として得た。

【０６０２】

中間体１１４：（４－クロロフェニル）－２－シアノエチルカルバモイル）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－イルカルバミン酸塩

【０６０３】

【化１７７】



【０６０４】

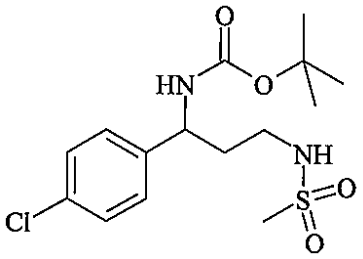
ヘキサフルオロ－リン酸Ｏ－（７－アザベンゾトリアゾール－１－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルウロニウム（３０６ｍｇ、０．８１ｍｍｏｌ）を、ＮＭＰ（３ｍＬ）中の、４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボン酸（１９４ｍｇ、０．５４ｍｍｏｌ）及びＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．５３３ｍＬ、３．２２ｍｍｏｌ）に２０℃の窒素下で一度に加えた。得られた溶液を２０℃で５分間攪拌した。次いでＮＭＰ（３ｍＬ）中の３－アミノ－３－（４－クロロフェニル）プロパンニトリル（中間体１１３）（９７ｍｇ、０．５４ｍｍｏｌ）を反応物に加え、そして１時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、そしてＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）で希釈し、そして水（５０ｍＬ）で洗浄した。有機層を$MgSO_4$で乾燥し、濾過し、そして蒸発して、（４－クロロフェニル）－２－シアノエチルカルバモイル）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－イルカルバミン酸塩（０．２８１ｇ、１００％）を得た。ｍ／ｚ（ＥＳＩ＋）（Ｍ＋Ｈ）＋＝５２４；ＨＰＬＣ　ｔＲ＝２．１９分。

【０６０５】

中間体１１５：１－（４－クロロフェニル）－３－（メチルスルホンアミド）プロピルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【０６０６】

【化１７８】



【０６０７】

塩化メタンスルホニル（０．０８２ｍＬ、１．０５ｍｍｏｌ）を、ＤＣＭ（４ｍＬ）中の、３－アミノ－１－（４－クロロフェニル）プロピルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（中間体２５）（３００ｍｇ、１．０５ｍｍｏｌ）及びＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．３６７ｍＬ、２．１１ｍｍｏｌ）に２０℃で滴下により加えた。得られた溶液を２０℃で１８時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、そしてＥｔ２Ｏ（２５ｍＬ）で希釈し、そして水（２５ｍＬ）で洗浄した。有機層を$MgSO_4$で乾燥し、そして蒸発して、粗製の生成物を得た。粗製の生成物を、シリカのフラッシュクロマトグラフィーによって、ＤＣＭ中の０から２０％までのＥｔＯＡｃの溶出勾配で精製した。純粋な画分を乾燥状態まで蒸発して、１－（４－クロロフェニル）－３－（メチルスルホンアミド）プロピルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２７５ｍｇ、７１．９％）を、白色の固体として得た。１Ｈ　ＮＭＲ（３９９．９ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　１．３７（９Ｈ，ｓ），１．７

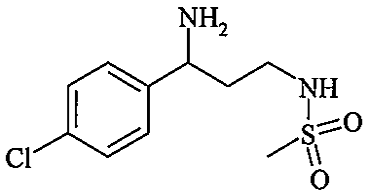
６（１Ｈ，ｍ），１．８２－１．８８（１Ｈ，ｍ），２．８７（３Ｈ，ｓ），２．８９－２．９１（２Ｈ，ｍ），４．５８（１Ｈ，ｄ），７．００（１Ｈ，ｔ），７．３２（２Ｈ，ｄ），７．３９（２Ｈ，ｄ），７．４８（１Ｈ，ｄ），
ｍ／ｚ（ＥＳＩ＋）（Ｍ＋Ｈ）＋＝３６１；ＨＰＬＣ　ｔＲ＝２．２５。

【０６０８】

中間体１１６：Ｎ－（３－アミノ－３－（４－クロロフェニル）プロピル）メタンスルホンアミド

【０６０９】

【化１７９】



【０６１０】

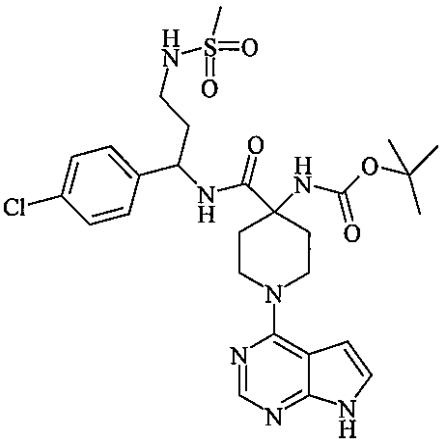
ＴＦＡ（４ｍＬ）を、１－（４－クロロフェニル）－３－（メチルスルホンアミド）プロピルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（中間体１１５）（２７５ｍｇ、０．７６ｍｍｏｌ）に加え、そして２０℃で２時間攪拌した。反応物を乾燥状態まで真空吸引した。粗製の生成物をＳＣＸカラムを使用するイオン交換クロマトグラフィーによって精製した。所望の生成物を７ＭのＮＨ$_3$／ＭｅＯＨを使用してカラムから溶出し、そして純粋な画分を乾燥状態まで蒸発して、Ｎ－（３－アミノ－３－（４－クロロフェニル）プロピル）メタンスルホンアミド（１１３ｍｇ、５６．７％）を、無色のゴム状物として得た。
１Ｈ　ＮＭＲ（３９９．９ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　１．６９－１．７２（２Ｈ，ｍ），２．８７（３Ｈ，ｓ），２．９４－２．９８（２Ｈ，ｍ），３．１８－３．１９（１Ｈ，ｍ），３．８７（１Ｈ，ｔ），７．３５－７．４０（４Ｈ，ｍ），
ｍ／ｚ（ＥＳＩ＋）（Ｍ＋Ｈ）＋＝２６２；ＨＰＬＣ　ｔＲ＝１．４３分。

【０６１１】

中間体１１７：４－（１－（４－クロロフェニル）－３－（メチルスルホンアミド）プロピルカルバモイル）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－イルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【０６１２】

【化１８０】



【０６１３】

ヘキサフルオロリン酸Ｏ－（７－アザベンゾトリアゾール－１－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルウロニウム（２４５ｍｇ、０．６５ｍｍｏｌ）を、ＮＭＰ（２ｍＬ）中の、４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボン酸（中間体１）（１５５ｍｇ、

０．４３ｍｍｏｌ）及びＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．２１３ｍＬ、１．２９ｍｍｏｌ）に２０℃の窒素下で一度に加えた。得られた溶液を２０℃で５分間撹拌した。次いでＮＭＰ（２ｍＬ）中のＮ－（３－アミノ－３－（４－クロロフェニル）プロピル）メタンスルホンアミド（中間体１１６）（１１３ｍｇ、０．４３ｍｍｏｌ）を反応物に加え、そして１８時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、そしてＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で希釈し、そして水（２０ｍＬ）で洗浄した。有機層を$MgSO_4$で乾燥し、濾過し、そして蒸発して、４－（１－（４－クロロフェニル）－３－（メチルスルホンアミド）プロピルカルバモイル）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－イルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２６１ｍｇ、１００％）を得た。ｍ／ｚ（ＥＳＩ＋）（Ｍ＋Ｈ）＋＝６０６；ＨＰＬＣ　ｔＲ＝２．０９分。

【０６１４】

式（Ｉ）の化合物の生物学的効果は、以下に提示するように試験することができる。

Ｉｎ　ｖｉｔｒｏのＭＤＡ－ＭＢ－４６８ヒト乳房腺癌ＧＳＫ－３リン酸化アッセイ

このアッセイは、細胞のＰＫＢ（Ａｋｔ）活性の代替マーカーとしてのグリコーゲンシンターゼキナーゼ－３ベータ（ＧＳＫ－３β）中のセリン－９残基のリン酸化を阻害する試験化合物の能力を、Ａｃｕｍｅｎ　Ｅｘｐｌｏｒｅｒ蛍光プレートリーダー技術を使用して評価されるように決定する。ＭＤＡ－ＭＢ－４６８ヒト乳房腺癌細胞系（ＬＧＣ　Ｐｒｏｍｏｃｈｅｍ，Ｔｅｄｄｉｎｇｔｏｎ，Ｍｉｄｄｌｅｓｅｘ，ＵＫ，カタログ番号ＨＴＢ－１３２）を、１０％の熱失活胎児ウシ血清（ＦＣＳ；Ｓｉｇｍａ，Ｐｏｏｌｅ，Ｄｏｒｓｅｔ，ＵＫ，カタログ番号Ｆ０３９２）及び１％のＬ－グルタミン（Ｇｉｂｃｏ，カタログ番号２５０３０－０２４）を含有するダルベッコ変法イーグル増殖培地（ＤＭＥＭ；Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ　Ｌｉｍｉｔｅｄ，Ｐａｉｓｌｅｙ，ＵＫカタログ番号１１９６６－０２５）中で、３７℃の５％のCO_2で７０－９０％の集密度まで、日常的に維持した。

【０６１５】

リン酸化アッセイにおいて、細胞を、トリプシン－ＥＤＴＡ（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ　Ｌｉｍｉｔｅｄ，カタログ番号２５３００－０６２）を使用して培養フラスコから剥離し、そして黒色の透明底のＣｏｒｎｉｎｇ　Ｃｏｓｔａｒのポリスチレンの９６ウェルプレート（Ｆｉｓｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ　ＵＫ，Ｌｏｕｇｈｂｏｒｏｕｇｈ，Ｌｅｉｃｅｓｔｅｒｓｈｉｒｅ，ＵＫ；カタログ番号３９０４及びＤＰＳ－１３０－０２０Ｋ）のウェルに、ウェル当り５０００細胞の密度で１００μｌの完全増殖培地中に播種した。細胞を、３７℃の５％CO_2で一晩インキュベートして、これを付着させた。

【０６１６】

二日目、細胞を試験化合物で処理し、そして２時間３７℃の５％CO_2でインキュベートした。試験化合物を、ＤＭＳＯ中の１０ｍＭの原液として調製し、そして試験ウェルに非接触式ＥＣＨＯ投与技術（複数の２．５ｎｌの液滴をアッセイウェルに直接音響的に分注）（Ｌａｂｃｙｔｅ　Ｉｎｃ．Ｓｕｎｎｙｖａｌｅ，Ｃａｌｉｆｏｒｎｉａ，ＵＳＡ）を使用して必要な濃度で直接投与した。

【０６１７】

次いで２０μｌの固定緩衝液（１０％のホルムアルデヒドを含有するリン酸緩衝生理食塩水（ＰＢＳ）；Ｓｉｇｍａ；カタログ番号Ｆ１６３５）をそれぞれのウェルに加えて、１．６％の最終ウェル濃度を得た。次いでプレートを、３０分間室温でインキュベートしてから、固定液を除去した。それぞれのウェルを、２５０μｌのＰＢＳで一回洗浄し、そして次いで５０μｌのＰＢＳをそれぞれのウェルに加えた。次いでＰＢＳを吸引し、そして細胞を透過処理し、そしてそれぞれのウェルを５０μｌの透過処理／遮断緩衝液（０．５％のＴｗｅｅｎ２０（Ｓｉｇｍａ；カタログ番号Ｐ５９２７）及び５％のＭａｒｖｅｌの粉乳（Ａｎｄｒｅｗｓ　Ｐｈａｒｍａｃｙ　Ｌｔｄ，Ｍａｃｃｌｅｓｆｉｅｌｄ，Ｃｈｅｓｈｉｒｅ，ＵＫ；カタログ番号ＡＰＣ１００１９９）を含有するＰＢＳ）と共に１時間室温でインキュベートすることによって遮断してから、染色した。

【０６１８】

透過処理／遮断緩衝液の除去後、５０μｌの、遮断緩衝液（５％のＭａｒｖｅｌ及び０．０５％のＴｗｅｅｎ／Ｐｏｌｙｓｏｌｂａｔｅ２０を含有するＰＢＳ）中に１：４００で希釈された一次抗ホスホ－ＧＳＫ－３β抗体（Ｃｅｌｌ　Ｓｉｇｎａｌｌｉｎｇ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ（Ｎｅｗ　Ｅｎｇｌａｎｄ　Ｂｉｏｌａｂｓ（Ｕｋ）Ｌｔｄ．），Ｈｉｔｃｈｉｎ，Ｈｅｒｔｆｏｒｄｓｈｉｒｅ，ＵＫ；カタログ番号９３３６をそれぞれのウェルに加え、そして一晩４℃でインキュベートした。

【０６１９】

それぞれのウェルを、２５０μｌの洗浄緩衝液（０．０５％のポリソルベート２０を含有するＰＢＳ）で三回洗浄し、そして細胞を、遮断緩衝液中に１：７５０に希釈された、５０μｌの二次蛍光標識抗ウサギＡｌｅｘａ　Ｆｌｕｏｒ４８８抗体（Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｐｒｏｂｅｓ，Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ　Ｌｉｍｉｔｅｄ，カタログ番号Ａ１１００８）と共に１時間室温でインキュベートした。プレートを、２５０μｌの洗浄緩衝液で三回洗浄し、そして５０μｌのＰＢＳを含有させて、必要となるまで４℃で保存した。

【０６２０】

プレートを、Ａｃｕｍｅｎ　Ｅｘｐｌｏｒｅｒプレートリーダーを使用して分析して、リン酸化されたＧＳＫ－３βの量を表す蛍光シグナルのレベルを定量した。活性な化合物は、それぞれのアッセイのための最大（非投与）対照と比較して、ウェル当りのリン酸化された対象の数によって測定されるホスホ－ＧＳＫ－３βリン酸化の減少を起こし、そしてＰＫＢ（Ａｋｔ）阻害剤の効力を決定することを可能にした。

【０６２１】

IC_{50}の計算－　IC_{50}は、化合物によって影響される、最大（化合物無し）及び最小（過剰レベルの化合物）反応の対照データ間の活性の範囲において、５０％の効果を与えるために必要な化合物の濃度である。IC_{50}値を、バックグラウンド補正された用量反応アッセイデータを、４変数ロジスティックカーブフィッティング等式モデルに当てはめることによって、最低の反応をゼロに設定して決定した。これは、インハウスで開発されたアルゴリズムを使用して、Ｏｒｉｇｉｎグラフ化ソフトウェアパッケージ（ＯｒｉｇｉｎＬａｂ　Ｃｏｒｐｏｒａｔｉｏｎ，Ｎｏｒｔｈａｍｐｔｏｎ，ＭＡ，ＵＳＡ）内で行った。

【０６２２】

本発明の実施例を上記のアッセイで試験し、そしてその平均のIC_{50}値を計算した。これらの値を表Ｇに示す。

Ｉｎ　ｖｉｔｒｏのＡＫＴ１キナーゼアッセイ

このアッセイは、ＡＫＴ１（ＰＫＢα）キナーゼ活性の阻害剤を、Ｃａｌｉｐｅｒ　ＬａｂＣｈｉｐ　ＬＣ３０００を使用して検出する。Ｃａｌｉｐｅｒのオフ－チップ（ｏｆｆ－ｃｈｉｐ）インキュベーションの移動度シフトアッセイは、蛍光標識されたペプチドのリン酸化された産物へのそれぞれのキナーゼによる転換を測定するために、マイクロ流体チップを使用する。完全な酵素反応は、マイクロタイタープレートで行い、そしてクエンチした。得られた停止された溶液は、毛管によりチップ上に連続的に‘吸引’され、ここで、ペプチド基質及びリン酸化された産物は、電気泳動的に分離される。次いで、これらはレーザー誘導の蛍光によって検出される。基質及び産物は、高い電界の適用によって二つのピークに分離され、そして蛍光を使用して直接検出される。蛍光シグナルの痕跡は、反応の程度を明らかにする。

【０６２３】

Ｅｃｈｏ投与において、溶媒は１００％ＤＭＳＯであった。マスタープレートを、Ｌａｂｃｙｔｅの３８４ウェルプレートの象限１中の一次液体貯蔵所からの４０ｕｌの１０ｍＭ原液で調製した。１対１００の希釈を、象限１から０．４ｕｌを取出し、そして象限２中でこれに３９．６ｕｌのＤＭＳＯを加えることによって製造した。その後の１対１００の希釈を、象限２から象限３に、そして象限３から象限４に製造した。

【０６２４】

複数の２．５ｎｌの液滴を、マスタープレートのそれぞれの象限からＥＣＨＯ投与技術

（Ｌａｂｃｙｔｅ　Ｉｎｃ．Ｓｕｎｎｙｖａｌｅ，Ｃａｌｉｆｏｒｎｉａ，ＵＳＡ）を使用して分注して、試験に必要な範囲の投与範囲を発生させた。最も普通に使用された投与量範囲は、次のとおり：１００ｕＭ、３０ｕＭ、１０ｕＭ、３ｕＭ、１ｕＭ、０．３ｕＭ、０．１ｕＭ、０．０３ｕＭ、０．０１ｕＭ、０．００３ｕＭ、０．００１ｕＭ、０．０００１ｕＭであった。それぞれのウェルを、酵素及び基質混合物が加えられた場合、最終ＤＭＳＯ濃度が１％であるように、ジメチルスルホキシド（ＤＭＳＯ）で１２０ｎｌの全体積に満たした。ＤＭＳＯを、最大対照ウェルに１２０ｎｌ加え、最小対照ウェルは、１２０ｎｌの化合物で、酵素活性を１００％阻害する濃度で処理した。

【０６２５】

アッセイプレートへの化合物又は対照の添加後、３μＭの基質（５－ＦＡＭ－ＧＲＰＲＴＳＳＦＡＥＧ－ＣＯＮＨ２；ＣＲＢ）及びキナーゼベース緩衝液（１００ｍＭのｐＨ７．５のＨｅｐｅｓ、０．０１５％のＢｒｉｊ－３５）中の４０μＭのＡＴＰを含有する６μｌのペプチド混合物、並びにキナーゼベース緩衝液中の８ｎＭのＡＫＴ１／ＰＫＢα活性酵素（Ｕｐｓｔａｔｅ　Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ，カタログ番号１４－２７６）、８ｍＭのＤＴＴ及び２０ｍＭの$MgCl_2$を含有する６μｌの酵素混合物を加えた。全ての緩衝液は、１８ＭΩの水で製造した。プレートを密封し、そして室温で５０分間インキュベートした。反応を、それぞれのウェルへの１０μｌの停止緩衝液（１００ｍＭのｐＨ７．５のＨｅｐｅｓ、０．０１５％のＢｒｉｊ－３５溶液、０．１％の被覆試薬＃３、４０ｍＭのＥＤＴＡ、５％のＤＭＳＯ）の添加によって停止した（注記：プレートを停止後に冷凍し、そして後刻読取ることができる）。次いでプレートを、Ｃａｌｉｐｅｒ　ＬａｂＣｈｉｐ　ＬＣ３０００薬物回収装置（Ｃａｌｉｐｅｒ　Ｌｉｆｅ　Ｓｃｉｅｎｃｅｓ，１　Ｗｅｌｌｆｉｅｌｄ，Ｐｒｅｓｔｏｎ　Ｂｒｏｏｋ，Ｒｕｎｃｏｒｎ，ＷＡ７３ＡＺ）を使用して、次の分離条件；約－０．１３ｋｇ／ｃｍ^2（－１．８ＰＳＩ）、－５００の上流電位、－１７００の下流電位、０．２秒の試料吸引時間、３０秒の試料吸引後時間及び１２０秒の最終遅延時間を使用して分析した。基質及び産物のピークの積分は、Ｃａｌｉｐｅｒ　ＬａｂＣｈｉｐソフトウェアを使用して行い、そしてＩＣ５０の曲線を、Ｏｒｉｇｉｎ^{TM}ソフトウェア（ＯｒｉｇｉｎＬａｂ　Ｃｏｒｐｏｒａｔｉｏｎ，Ｎｏｒｔｈａｍｐｔｏｎ，ＭＡ，ＵＳＡ）を使用して計算した。本発明の実施例を、ｉｎｖｉｔｒｏのＡＫＴ１酵素アッセイで試験し、そして得られた平均IC_{50}値を表Ｇに示す。

【０６２６】

表Ｇ

【０６２７】

【表７ａ】

実施例番号	細胞 PKB 平均 IC_{50} (μM)	*In vitro* PKBα 平均 IC_{50} (μM)
1	0.2	0.0076
2	0.13	0.0038
3	0.14	0.0067
3A, 3B	0.11, >3.10	0.0026, 0.27
4	0.23	0.005
5	0.27	0.0097
6	0.02	0.0012
7	0.14	0.0061
7A, 7B	0.10, >3.10	0.0045, 0.24
8	0.3	0.0071
9	0.09	0.0032
10	0.25	0.0042
11	0.1	0.002
11A, 11B	0.11, 0.48	0.0028, 0.021
12	0.1	0.0027
13	0.09	0.0042
14	0.94	0.003
15	>3.10	0.093
16	4.6	0.28
17	0.24	0.012
18	1.4	0.016
19	0.26	0.011
20	0.98	0.02*
21	>3.10	0.059*
22	0.17	0.0075
23	0.08	0.0013
24	0.06	0.0022
25	0.13	0.0029
26	0.09	0.0056
27	0.37	0.016*
28	0.47	0.0045
29	1.6	0.041

【０６２８】

【表７ｂ】

30	1.1	0.03
31	1.1	0.024
32	0.42	0.012
33	0.24	0.014
34	0.35	0.0092
35	0.28	0.004
36	0.38	0.014
37	0.55	0.019
38	0.36	0.0054
39	1.9	0.05
40	1.9	0.032
41	0.54	0.016
42	4.3	0.032
43	0.87	0.031
44	1.8	0.0089
45	0.77	0.23
46	6.7	0.15
47	0.21	0.0036
48	0.16	0.0056
49	0.081	0.005
49A, 49B	0.077, 1.2	0.0033, 0.048
50	0.19	0.0043
51	0.31	0.01
52	0.078	0.0037
53	>2.4	0.0063
54	0.18	0.0034
55	0.043	0.0039
56	1	0.016
57	0.49	0.012
58	2.9	0.031
59	0.84	0.0063
60	0.47	0.023
61	0.85	0.023
62	0.56	0.028

【０６２９】

【表７ｃ】

63	0.68	0.042
64	0.3	0.0095
65	0.87	0.0064
66	0.99	0.0066*
67	0.89	0.0077*
68	0.34	0.012
69	0.41	0.0069

*一回のみ試験した。

【０６３０】

ｈＥＲＧ分析

細胞培養

（Ｐｅｒｓｓｏｎ，Ｃａｒｌｓｓｏｎ，Ｄｕｋｅｒ，＆　Ｊａｃｏｂｓｏｎ，２００５）によって記載された、ｈＥＲＧを発現しているチャイニーズハムスター卵巣Ｋ１（ＣＨＯ）細胞を、Ｌ－グルタミン、１０％の胎児ウシ血清（ＦＣＳ）及び０．６ｍｇ／ｍｌのハイグロマイシン（全てＳｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）を含有するＦ－１２Ｈａｍ培地中で、３７℃の湿潤環境（５％CO_2）中で半密集まで増殖させた。使用前に、単層を、予備加熱（３７℃）した１：５０００のヴェルセン（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ）の３ｍｌのアリコートを使用して洗浄した。この溶液の吸引後、フラスコを、更なる２ｍｌの１：５０００のヴェルセンを加えながら、インキュベーター中で３７℃で６分間インキュベートした。次いで細胞を、静かに叩くことによってフラスコの底から剥離し、そして次いで１０ｍｌの、カルシウム（０．９ｍＭ）及びマグネシウム（０．５ｍＭ）含有するダルベッコのリン酸緩衝生理食塩水（ＰＢＳ；Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ）をフラスコに加え、そして１５ｍｌの遠心試験管中に吸引してから、遠心（５０ｇ、４分間）した。得られた上清を廃棄し、そしてペレットを３ｍｌのＰＢＳ中に静かに再懸濁した。細胞懸濁液の０．５ｍｌのアリコートを取出し、そして生存細胞（トリパンブルー排除に基づく）の数を、細胞の再懸濁体積を所望の最終細胞濃度を得るためにＰＢＳで調節することができるように自働読取り機（Ｃｅｄｅｘ；Ｉｎｎｏｖａｔｉｓ）で決定した。これが、この変数が言及された場合に引用されるこのアッセイ中のこの時点における細胞濃度である。ＩｏｎＷｏｒｋｓ^{TM}ＨＴの電位オフセットを調節するために使用されるＣＨＯ－Ｋｖ１．５細胞は維持され、そして使用するために同じ方法で調製される。

【０６３１】

電気生理学

この装置の原理及び操作は、（Ｓｃｈｒｏｅｄｅｒ，Ｎｅａｇｌｅ，Ｔｒｅｚｉｓｅ，＆　Ｗｏｒｌｅｙ，２００３）によって記載されている。簡単には、この技術は、記録が、位置への吸引を使用し、そして細胞を二つの隔離された流体チャンバーを分離する小さいホール上に保持することによってそれぞれのウェルにおいて試みられる３８４ウェルプレート（ＰａｔｃｈＰｌａｔｅ^{TM}）に基づいている。封鎖が起こった後、ＰａｔｃｈＰｌａｔｅ^{TM}の下側の溶液は、アムホテリシンＢを含有するものと変更される。これは、それぞれのホールを覆う細胞膜のパッチを透過処理し、そして実質的に穿孔された全細胞のパッチクランプ記録が行われることを可能にする。

【０６３２】

Ｅｓｓｅｎ　Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔからのβ－試験ＩｏｎＷｏｒｋｓ^{TM}ＨＴを使用した。この装置には溶液を温める能力が無かったので、従ってこれを室温（約２１℃）で、以下のように使用した。“緩衝液”位置のリザーバーを４ｍｌのＰＢＳで、そして“細胞”位置のそれを先に記載したＣＨＯ－ｈＥＲＧ細胞懸濁液で付加した。試験される化合物（その最終試験濃度の３倍上）を含有する９６ウェルプレート（Ｖ底、Ｇｒｅｉｎｅｒ

Ｂｉｏ－ｏｎｅ）を、“プレート１”位置に置き、そしてＰａｔｃｈＰｌａｔｅ™を、ＰａｔｃｈＰｌａｔｅ™ステーションに固定した。それぞれの化合物プレートを、１０個の８点の濃度－効果曲線を構築することが可能なように、１２列に配置した；プレートの残りの二つの列は、アッセイの基線を定義するために、ベヒクル（最終濃度０．３３％のＤＭＳＯ）を、そして１００％阻害レベルを定義するために、超最大遮断濃度のシサプリド（最終濃度１０μＭ）を取込んだ。次いでＩｏｎＷｏｒｋｓ™ＨＴの流体ヘッド（Ｆ－ヘッド）から３．５μｌのＰＢＳをＰａｔｃｈＰｌａｔｅ™のそれぞれのウェルに加え、そしてその下側は、次の組成（ｍＭで）：グルコン酸カリウム１００、ＫＣｌ４０、$MgCl_2$ ３．２、ＥＧＴＡ３及びＨＥＰＥＳ５（全てＳｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ；１０ＭのＫＯＨを使用してｐＨ７．２５－７．３０）を有する“内部”溶液で潅流された。次いでプライミング及び消泡後、電子ヘッド（Ｅ－ヘッド）は、ＰａｔｃｈＰｌａｔｅ™を動き回り、ホール試験（即ち、電圧パルスを適用して、それぞれのウェルにホールが開いたか否かを決定する）を行った。次いでＦ－ヘッドは、３．５μｌの先に記載した細胞懸濁液をＰａｔｃｈＰｌａｔｅ™のそれぞれのウェルに分注し、そして細胞が、それぞれのウェルのホールに到達し、そして閉鎖するために２００秒与えた。これに続いて、Ｅ－ヘッドは、ＰａｔｃｈＰｌａｔｅ™を動き回って、それぞれのウェルで得られた閉鎖抵抗を決定した。次に、ＰａｔｃｈＰｌａｔｅ™の下側の溶液を、次の組成（ｍＭで）：ＫＣｌ１４０、ＥＧＴＡ１、$MgCl_2$ １及びＨＥＰＥＳ２０（１０ＭのＫＯＨを使用してｐＨ７．２５－７．３０）を有する“アクセス”溶液及び１００μｇ／ｍｌのアムホテリシンＢ（Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）に変更した。パッチの穿孔を起こすために９分を許容した後、Ｅ－ヘッドは、ＰａｔｃｈＰｌａｔｅ™の４８ウェルを一度に動き回って、化合物添加前のｈＥＲＧ電流測定値を得た。次いでＦ－ヘッドは、化合物プレートのそれぞれのウェルからＰａｔｃｈＰｌａｔｅ™の四つのウェルに３．５μｌの溶液を加えた（最終ＤＭＳＯ濃度はあらゆるウェルにおいて０．３３％であった）。これは、いずれもの化合物の同伴の影響を最小にするために、化合物プレートの最も薄いウェルから最も濃いウェルに動くことによって達成された。次いで概略３．５分のインキュベーション後、Ｅ－ヘッドは、ＰａｔｃｈＰｌａｔｅ™の全ての３８４ウェルを動き回って、化合物添加後のｈＥＲＧ電流測定値を得た。この方法において、非累積的濃度－効果曲線を作成することができ、ここで、受容可能な判定基準が十分なパーセントのウェルにおいて達成されていることが条件であり（以下を参照されたい）、試験化合物のそれぞれの濃度の効果は、１及び４間の細胞からの記録に基づいていた。

【０６３３】

化合物添加の前及び後のｈＥＲＧ電流は、－７０ｍＶに保持する２０秒の時間、－６０ｍＶへの１６０ミリ秒の段階（漏電の推定値を得るため）、－７０ｍＶに戻る１００ミリ秒の段階、＋４０ｍＶへの１秒の段階、－３０ｍＶへの２秒の段階、そして最後に－７０ｍＶへの５００ミリ秒の段階からなる単一の電圧パルスによって誘発された。化合物添加の前及び後間の電圧パルスにおいて、膜電位の固定化は無かった。電流は、電圧パルスプロトコルの最初の＋１０ｍＶの段階中に誘発された電流の推定値に基づいて漏電減算された。ＩｏｎＷｏｒｋｓ™ＨＴのいずれもの電圧オフセットは、二つの方法の一つで調節した。化合物の効力を決定する場合、脱分極電圧勾配がＣＨＯ－Ｋｖ１．５細胞に適用され、そして電流記録の屈曲点が存在する（即ち、勾配プロトコルに伴いチャンネル活性化が見られる点）電圧が記録された。これが起こる電圧は、慣用的な電気生理学において同一の電圧指令を使用して以前に決定され、そして－１５ｍＶであることが見出されている（データは示されていない）；従って、オフセット電位は、参照点としてこの値を使用してＩｏｎＷｏｒｋｓ™ＨＴソフトウェアに入れることができる。ｈＥＲＧの基本的な電気生理学的特性を決定する場合、いずれものオフセットは、ＩｏｎＷｏｒｋｓ™ＨＴにおけるテール電流逆転電位を決定し、これを慣用的な電気生理学で見出されたもの（－８２ｍＶ）と比較し、そして次いでＩｏｎＷｏｒｋｓ™ＨＴソフトウェア中で必要なオフセット調節を行うことによって調節される。電流信号は２．５ｋＨｚにおいて採取した。

【０６３４】

走査前及び後のｈＥＲＧ電流の大きさは、漏電減算記録からＩｏｎＷｏｒｋｓ™ＨＴソフトウェアによって、－７０ｍＶにおける最初の保持時間中の電流（基線電流）の４０ミリ秒平均を取り、そしてこれをテール電流反応のピークから差引くことによって自働的に測定した。それぞれのウェルにおいて誘発された電流に対する受容可能な判定基準は：走査前封鎖抵抗＞６０ＭΩ、走査前ｈＥＲＧテール電流振幅＞１５０ｐＡ；走査後封鎖抵抗＞６０ＭΩであった。ｈＥＲＧ電流の阻害の程度を、それぞれのウェルに対して、走査後ｈＥＲＧ電流を、それぞれの走査前ｈＥＲＧ電流によって割ることによって評価した。

【０６３５】

参考文献

Ｐｅｒｓｓｏｎ，Ｆ．，Ｃａｒｌｓｓｏｎ，Ｌ．，Ｄｕｋｅｒ，Ｇ．，＆ Ｊａｃｏｂｓｏｎ，Ｉ．（２００５）．Ｂｌｏｃｋｉｎｇ ｃｈａｒａｃｔｅｒｉｓｔｉｃｓ ｏｆ ｈＥＲＧ，ｈＮａｖ１．５，ａｎｄ ｈＫｖＬＱＴ１／ｈｍｉｎＫ ａｆｔｅｒ ａｄｍｉｎｉｓｔｒａｔｉｏｎ ｏｆ ｔｈｅ ｎｏｖｅｌ ａｎｔｉ－ａｒｒｈｙｔｈｍｉｃ ｃｏｍｐｏｕｎｄ ＡＺＤ７００９．Ｊ Ｃａｒｄｉｏｖａｓｃ．Ｅｌｅｃｔｒｏｐｈｙｓｉｏｌ．，１６，３２９－３４１．

Ｓｃｈｒｏｅｄｅｒ，Ｋ．，Ｎｅａｇｌｅ，Ｂ．，Ｔｒｅｚｉｓｅ，Ｄ．Ｊ．，＆ Ｗｏｒｌｅｙ，Ｊ．（２００３）．Ｉｏｎｗｏｒｋｓ ＨＴ：ａ ｎｅｗ ｈｉｇｈ－ｔｈｒｏｕｇｈｐｕｔ ｅｌｅｃｔｒｏｐｈｙｓｉｏｌｏｇｙ ｍｅａｓｕｒｅｍｅｎｔ ｐｌａｔｆｏｒｍ．Ｊ Ｂｉｏｍｏｌ Ｓｃｒｅｅｎ．，８，５０－６４．

ｈＥＲＧ分析の結果

実施例９、（Ｓ）－４－アミノ－Ｎ－（１－（４－クロロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボキシアミドを、先に記載した方法によって１００μＭまで試験し、そして１７７μＭの平均ｈＥＲＧＩＣ$_{50}$値を、曲線の外挿によって誘導した。

【０６３６】

Ｉｎ ｖｉｖｏの実験

（Ｓ）－４－アミノ－Ｎ－（１－（４－クロロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボキシアミドに対するＰＫＢ基質タンパク質ＧＳＫ３β及びＰＲＡＳ４０の薬力学的分析

２．５×１０^{6}個のＵ８７－ＭＧ細胞（ＡＴＣＣ番号ＨＴＢ－１４™）＋５０％マトリゲルを、ヌードマウスの側腹部にｓ．ｃ．（皮下）的に注射した。腫瘍が約０．５ｃｍ^{3}の体積に達した時、１５０又は３００ｍｇ／ｋｇの（Ｓ）－４－アミノ－Ｎ－（１－（４－クロロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボキシアミド（Ｅ９）の急性投与を、ｐ．ｏ．（経口管）的に与えた。マウスを所定の時点で安楽死させ、そして腫瘍を解剖し、そして液体窒素で急速冷凍した。

【０６３７】

Ｅｘ－ｖｉｖｏの腫瘍の溶菌物を、プロテアーゼ及びホスファターゼ阻害剤を含有する１０％のトリトン－Ｘ－１００トリス溶菌緩衝液中で、‘ＦａｓｔＰｒｅｐ２４’の方法（ＭＰ Ｂｉｏｍｅｄｉｃａｌｓマトリックス＃６９１０－５００）を使用して調製した。タンパク質濃度を、Ｐｉｅｒｃｅ ＢＣＡキット（＃２３２２５）を使用して、ＢＳＡ標準曲線に対して推定した。ｐＧＳＫ３βを、ウェスタンブロット法によって、そしてｐＰＲＡＳ４０を固相サンドイッチＥＬＩＳＡ法（Ｂｉｏｓｏｕｒｃｅ ＫＨＯ０４２１）によって測定した。

【０６３８】

ウェスタンブロット法において、当量のタンパク質を、４－１２％の勾配のビス－トリスポリアクリルアミドのプレキャストゲル（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ ＮＰ０３２３）によって溶解し、Ｈｙｂｏｎｄ Ｃ Ｅｘｔｒａニトロセルロース膜（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ ＬＣ２００１）に移し、そして一次抗血清（ｐＧＳＫ３β ｓｅｒ９，Ｃｅｌｌ Ｓｉｇｎａｌｉｎｇ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ ＃９３３６；全ＧＳＫ３β，ＢＤ Ｔｒａｎｓ

ｄｕｃｔｉｏｎ Ｌａｂｓ ＃６１０２０２）と、そしてその後、西洋ワサビペルオキシダーゼ複合抗ウサギＩｇＧ（Ｃｅｌｌ Ｓｉｇｎａｌｉｎｇ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ ＃７０７４）又は抗マウスＩｇＧ（Ｃｅｌｌ Ｓｉｇｎａｌｌｉｎｇ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ ＃７０７６）のいずれかと共にインキュベートした。免疫反応性タンパク質を、高感度化学発光（＃３４０７６ Ｐｉｅｒｃｅ Ｓｕｐｅｒｓｉｇｎａｌ Ｄｕｒａ）によって検出し、そして周波数帯を、ＣｈｅｍｉＧｅｎｉｕｓ ＩＩ（Ｓｙｎｇｅｎｅ）で定量した。プロットした値は、全ｐＧＳＫ３βに対する正規化後の、ベヒクル対照と比較したｐＧＳＫ３βの阻害パーセントを示す。

【０６３９】

ＥＬＩＳＡ法（酵素結合免疫吸着検定法）において、当量のタンパク質を、‘捕獲’ｐＰＲＡＳ４０特異的モノクローナル抗体で事前被覆された９６ウェルプレートに加えた。次いでｐＰＲＡＳ４０に対して特異的な‘検出’抗体を、続いてＨＲＰで標識された抗ウサギＩｇＧ抗体を加えた。次いでアッセイを、安定化されたＴＭＢ（テトラメチルベンジジン）を使用して４５０ｎｍでプレートリーダーで定量した。色強度は、ｐＰＲＡＳ４０（Ｔｈｒ２４６）の濃度に比例している。結果を図１に示す。

【０６４０】

（Ｓ）－４－アミノ－Ｎ－（１－（４－クロロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボキシアミド（Ｅ９）を使用するＭＣＦ－７抗腫瘍の研究

重症複合免疫不全（ＳＣＩＤ）マウスを、Ｃｈａｒｌｅｓ Ｒｉｖｅｒ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｅｓから得た。マウスを特異的な病原体不在条件中に収容し、そして維持した。Ｉｎ ｖｉｖｏ移植のために、細胞を、ＥＤＴＡ溶液中の３×トリプシン（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ）による２ないし５分の処理、それに続く塩基性培地中の懸濁、及びリン酸緩衝生理食塩水（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ）中の三回の洗浄によって、Ｔ２２５組織培養フラスコから回収した。トリパンブルー排除によって決定されるような９０％生存率より大きい単細胞懸濁液のみを、注射のために使用した。ＭＣＦ－７乳房腫瘍細胞（ＡＴＣＣ番号ＨＴＢ－２２^{TM}）（５ｘ１０^{6}細胞＋５０％Ｍａｔｒｉｇｅｌ^{TM}）を、０．１ｍＬの体積で、マウスの左側腹部に皮下的に注射した。ＭＣＦ－７細胞の移植に先だって、ＳＣＩＤマウスを麻酔にかけ、そして０．５ｍｇ／２１日間のエストロゲンペレットを移植した。平均の腫瘍の大きさが約０．３ｃｍ^{3}に達した時、マウスを対照及び処置グループに無作為抽出した。処置グループは、水中の１０％（容量／容量）のＤＭＳＯ、２５％（重量／容量）のＫｌｅｐｔｏｓｅ^{TM}からなるベヒクル中に可溶化された３００ｍｇ／ｋｇのＥ９を、経口管によって受理した。対照グループは、ベヒクルのみを、一日一回経口管によって受理した。腫瘍体積（ノギスによって測定）を研究の期間中周期的に記録した。マウスをCO_2安楽死によって犠牲にした。腫瘍体積（腫瘍の最長の直径を長さとし、そして対応する垂直の直径を幅として、式：（長さ×幅）×√（長さ×幅）×（π／６）を使用して）を計算した。処置の最初からの増殖阻害は、対照及び処置グループ間の腫瘍体積の差の比較によって評価した。平均腫瘍体積データの分散が、体積に比例して増加する（そして従ってグループ間で不釣合いである）ために、データを、いずれもの大きさ依存性を除去するために統計的評価の前に対数変換した。統計的有意性は、片側二標本ｔ検定を使用して評価した。結果を図２に示す。

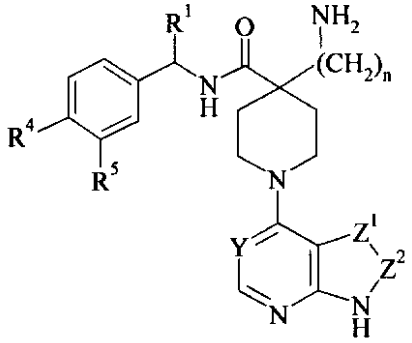
【０６４１】

ヒトの投与量予測

臨床研究のためのヒトの投与量予測は、排出$T_{1/2}$並びに特定の投与量における時間対血漿濃度プロファイルの形状及び大きさを規定するために重要な、ヒトの薬物動態（ＰＫ）パラメーターの推定を必要とする。これらの推定パラメーターは、クリアランス、定常状態における分布の体積（Ｖｓｓ）、吸収速度定数（Ｋａ）、生体利用率（Ｆ）及び投与頻度を含む。ヒトの投与予測は、更に暴露が、如何に効力に関係するかに関するいくつかの薬理学的証拠が必要である（ＭｃＧｉｎｎｉｔｙ，Ｃｏｌｌｉｎｇｔｏｎ，Ａｕｓｔｉｎ ＆ Ｒｉｌｅｙ，Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｄｒｕｇ Ｍｅｔａｂｏｌｉｓｍ ２００７

８　４６３－４７９）。
【０６４２】
（Ｓ）－４－アミノ－Ｎ－（１－（４－クロロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボキシアミド（Ｅ９）において、ヒトのクリアランスは、十分に撹拌されたモデルの組込みによるｉｎ　ｖｉｖｏのクリアランスに対して補正された、ヒト肝細胞において決定された固有クリアランス（Ｃｌｉｎｔ）データから推定される（Ｒｉｌｅｙ，ＭｃＧｉｎｎｉｔｙ　＆　Ａｕｓｔｉｎ，Ｄｒｕｇ　Ｍｅｔａｂｏｌｉｓｍ　＆　Ｄｉｓｐｏｓｉｔｉｏｎ　２００５　３３（９）１３０４－１３１１）。ラット、イヌ及びヒト間で化合物の血漿タンパク質結合において、僅かな差が観察された；従って、観察されたラット及びイヌのＶｓｓ値は、係数Ｆｕによって、ヒト／Ｆｕ（ラット又はイヌ）（式中、Ｆｕ＝血漿中で結合していない画分）で補正された。ヒトのＶｓｓは、この方法を使用して３．３Ｌ／ｋｇであると推定された。ヒトにおいて吸収された画分（Ｆａｂｓ）は、ラット及びイヌ間の平均と見做した。次いでこのＦａｂｓパラメーターを、肝臓の抽出に対する補正によって生体利用率（Ｆ）に調節した。吸収速度（Ｋａ）は、Ｅ９に対するＴｍａｘが、前臨床的に観察された比較的保守的な与えられた値であり、そして同等に、安全の研究に関する余裕の計算において使用するための、保守的なＣｍａｘとなる筈である１時間であることを確保するために設定された。好ましい臨床的な投与頻度は、一日二回（ＢＩＤ）と仮定した。
【０６４３】
時間対ヒト血漿濃度曲線の形状及び大きさを規定した後、最終段階は、効力が達成される可能性のある血漿濃度が得られるように、投与量を調節することである。マウスのＰＤ研究において、アッセイ中に存在する胎児ウシ血清による結合に対して補正された、ＡＫＴ阻害活性の細胞アッセイにおいて測定されているように、それぞれの化合物に対する遊離血漿濃度がIC_{50}の１倍を超えた場合に、ｐＧＳＫの阻害（抗腫瘍活性に対する代替終点）が観察されている。従って、ヒトＰＫモデルは、臨床効力を確保するために、Ｅ９に対する遊離の暴露が、遊離ＰＫＢのIC_{50}を超えなければならないと仮定していた。
【０６４４】
このデータをまとめると、（Ｓ）－４－アミノ－Ｎ－（１－（４－クロロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボキシアミド（Ｅ９）は、効力を達成するために、約７ｍｇ／ｋｇＢＩＤのヒトの投与量を必要とすることが予測され、半減期は概略６時間であると推定される。
【０６４５】
図の一覧
図１：　１５０又は３００ｍｇ／ｋｇの（Ｓ）－４－アミノ－Ｎ－（１－（４－クロロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボキシアミド（Ｅ９）の急性投与後の、ヌードマウス中で増殖したＵ８７－ＭＧ腫瘍から採取した試料中のＧＳＫ３β及びＰＲＡＳ４０リン酸化レベル。
【０６４６】
図２：　３００ｍｇ／ｋｇの（Ｓ）－４－アミノ－Ｎ－（１－（４－クロロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボキシアミド（Ｅ９）の一日一回（ＱＤ）投与を使用した、ＳＣＩＤマウスにおけるＭＣＦ－７抗腫瘍研究の結果。
「発明の態様」
（請求項１）
以下の式（Ｉ）：

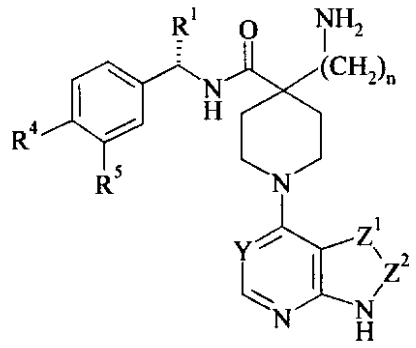
【化１８１】



(I)

［式中：
Ｙは、ＣＨ又はＮを表し；
Ｚ^{1}－Ｚ^{2}は、Ｃ（Ｒ^{6}）＝ＣＨ、Ｎ＝ＣＨ及びＣ（Ｒ^{6}）＝Ｎから選択される基を表し；ここで、
Ｒ^{6}は、水素、フルオロ、クロロ、ブロモ、シアノ、メチル、エチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル又はシクロプロピルを表し；
ｎは、０、１又は２であり；
Ｒ^{1}は、Ｃ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{2-4}$アルケニル、Ｃ$_{2-4}$アルキニル、Ｃ$_{1-4}$アルコキシ、Ｃ$_{1-4}$アルコキシＣ$_{1-4}$アルキル、フルオロＣ$_{1-4}$アルキル、アミノＣ$_{1-4}$アルキル、ヒドロキシＣ$_{1-4}$アルキル、シアノ、シアノＣ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル、－（ＣＨ$_{2}$）$_{p}$ＮＨＣＯＣＨ$_{3}$、－（ＣＨ$_{2}$）$_{p}$ＮＨＳＯ$_{2}$ＣＨ$_{3}$、－（ＣＨ$_{2}$）$_{p}$ＮＨＣＯＮＨ$_{2}$、－（ＣＨ$_{2}$）$_{p}$ＮＨＣＯＮＲ^{2}Ｒ^{3}、－（ＣＨ$_{2}$）$_{p}$ＮＲ^{2}Ｒ^{3}、－（ＣＨ$_{2}$）$_{p}$ＳＯ$_{2}$ＮＨ$_{2}$、－（ＣＨ$_{2}$）$_{p}$ＳＯ$_{2}$ＮＲ^{2}Ｒ^{3}、－（ＣＨ$_{2}$）$_{p}$ＣＯＮＨ$_{2}$、－（ＣＨ$_{2}$）$_{p}$ＣＯＮＲ^{2}Ｒ^{3}又は－（ＣＨ$_{2}$）$_{p}$－Ｒ^{7}を表し；ここで、
ｐは、０、１、２又は３であり；
Ｒ^{2}は、水素又はＣ$_{1-3}$アルキルを表し；
Ｒ^{3}は、Ｃ$_{1-3}$アルキルを表し；そして
Ｒ^{7}は、フェニルであるか；
Ｒ^{7}は、Ｏ、Ｎ或いはＳから選択される１、２若しくは３個の異種原子を含んでなる５又は６員の単環式ヘテロアリール環を表すか；或いは
Ｒ^{7}は、Ｏ、Ｎ或いはＳから選択される１、２若しくは３個の異種原子を含んでなる単環式の４、５又は６員の複素環式環を表し；
ここにおいて、Ｒ^{7}は、Ｃ$_{1-4}$アルキル、トリフルオロメチル、Ｃ$_{1-4}$アルコキシ、フルオロ、クロロ、ブロモ、及びシアノから選択される１又は２個の置換基によって所望により置換されていてもよく；
Ｒ^{4}は、水素、フルオロ、クロロ、ブロモ、シアノ又はトリフルオロメチルを表し；そして
Ｒ^{5}は、水素、フルオロ、クロロ又はブロモを表す］
の化合物、又は医薬的に受容可能なその塩。
（請求項２）
前記式（Ｉ）の化合物が、以下の式（ＩＡ）：

【化１８２】



(IA)

に示す立体配置を有する、請求項１に記載の化合物、又は医薬的に受容可能なその塩。

（請求項３）

Ｙが、Ｎを表す、請求項１又は２のいずれか１項に記載の化合物、又は医薬的に受容可能なその塩。

（請求項４）

Z^1-Z^2が、ＣＨ＝ＣＨを表す、請求項１ないし３のいずれか１項に記載の化合物、又は医薬的に受容可能なその塩。

（請求項５）

R^1が、メトキシC_{1-4}アルキル、フルオロC_{1-4}アルキル、アミノC_{1-4}アルキル、ヒドロキシC_{1-4}アルキル、シアノC_{1-4}アルキル、C_{3-6}シクロアルキル、$-(CH_2)_pNHCOCH_3$、$-(CH_2)_pNHSO_2CH_3$、$-(CH_2)_pNHCONH_2$、$-(CH_2)_pNHCONR^2R^3$、$-(CH_2)_pNR^2R^3$、$-(CH_2)_pSO_2NH_2$、$-(CH_2)_pCONH_2$、$-(CH_2)_pCONR^2R^3$又は$-(CH_2)_p-R^7$を表す、請求項１ないし４のいずれか１項に記載の化合物、又は医薬的に受容可能なその塩。

（請求項６）

R^1が、$-(CH_2)_p-R^7$を表し、ｐが、１、２又は３を表し、R^7が、フェニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピロリジニル、モルホリニル、イミダゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル及びチアゾリルから選択され、そしてR^7は、単一のメチル基によって所望により置換されていてもよい、請求項５に記載の化合物。

（請求項７）

R^1が、ヒドロキシエチルを表す、請求項１ないし５のいずれか１項に記載の化合物、又は医薬的に受容可能なその塩。

（請求項８）

R^4が、クロロ又はブロモを表す、請求項１ないし７のいずれか１項に記載の化合物、又は医薬的に受容可能なその塩。

（請求項９）

R^5が、水素を表す、請求項１ないし８のいずれか１項に記載の化合物、又は医薬的に受容可能なその塩。

（請求項１０）

ｎが、０又は１である、請求項１ないし９のいずれか１項に記載の化合物、又は医薬的に受容可能なその塩。

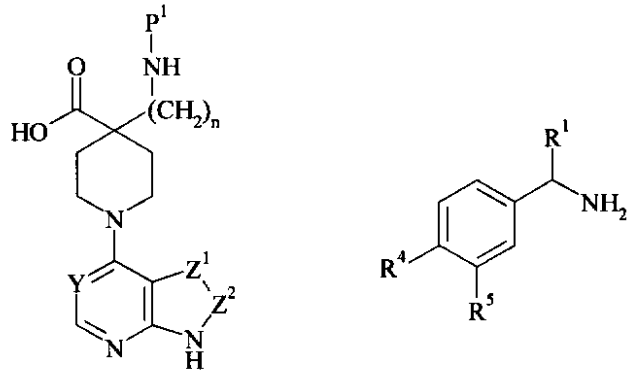
（請求項１１）

請求項１ないし１０のいずれか１項に記載の化合物、又は医薬的に受容可能なその塩を、医薬的に受容可能な希釈剤又は担体と一緒に含んでなる医薬組成物。

（請求項１２）

医薬として使用するための、請求項１ないし１０のいずれか１項に記載の化合物、又は

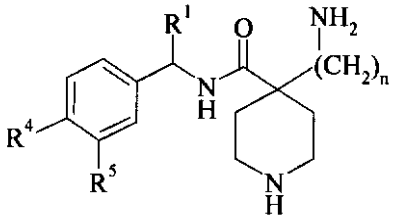
医薬的に受容可能なその塩。
（請求項１３）
癌の治療において使用するための、請求項１ないし１０のいずれか１項に記載の化合物、又は医薬的に受容可能なその塩。
（請求項１４）
乳癌の治療において使用するための、請求項１ないし１０のいずれか１項に記載の化合物、又は医薬的に受容可能なその塩。
（請求項１５）
請求項１に記載の式（Ｉ）の化合物、又は医薬的に受容可能なその塩の調製のための方法であって、以下の方法（ａ）、（ｂ）、（ｃ）又は（ｄ）：
（ａ） 以下の式（ＩＩ）の酸の、以下の式（ＩＩＩ）のアミンとの反応：
【化１８３】



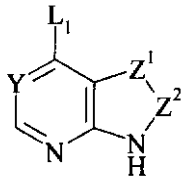
(II)

(III)

式中、Ｐ[1]は適した保護基を表す；
（ｂ） 以下の式（ＩＶ）のカルボキシアミドの、以下の式（Ｖ）の二環式複素環との反応：
【化１８４】



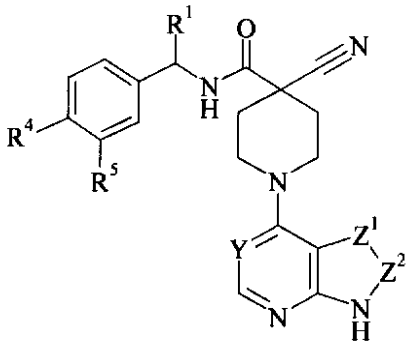
(IV)



(V)

式中、Ｌ[1]は適した脱離基を表す；
（ｃ） ｎが１である場合、以下の式（ＶＩ）：

【化１８５】

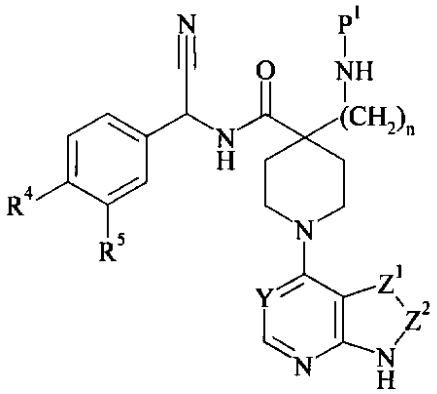


(VI)

の化合物の水素化；又は

（ｄ） Ｒ[1]がアミノメチルを表す場合、以下の式（ＶＩＩ）：

【化１８６】



(VII)

{式中、Ｐ[1]は適した保護基を表す}の化合物の水素化；

及びその後の必要な場合：

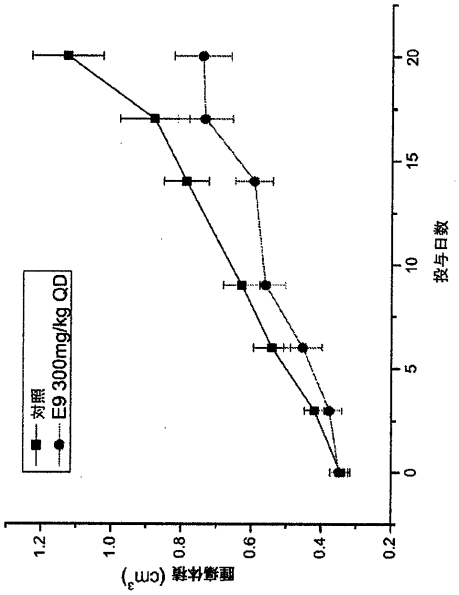
（ｉ）式（Ｉ）の化合物を、もう一つの式（Ｉ）の化合物に転換し；

（ｉｉ）いずれもの保護基を除去し；及び／又は

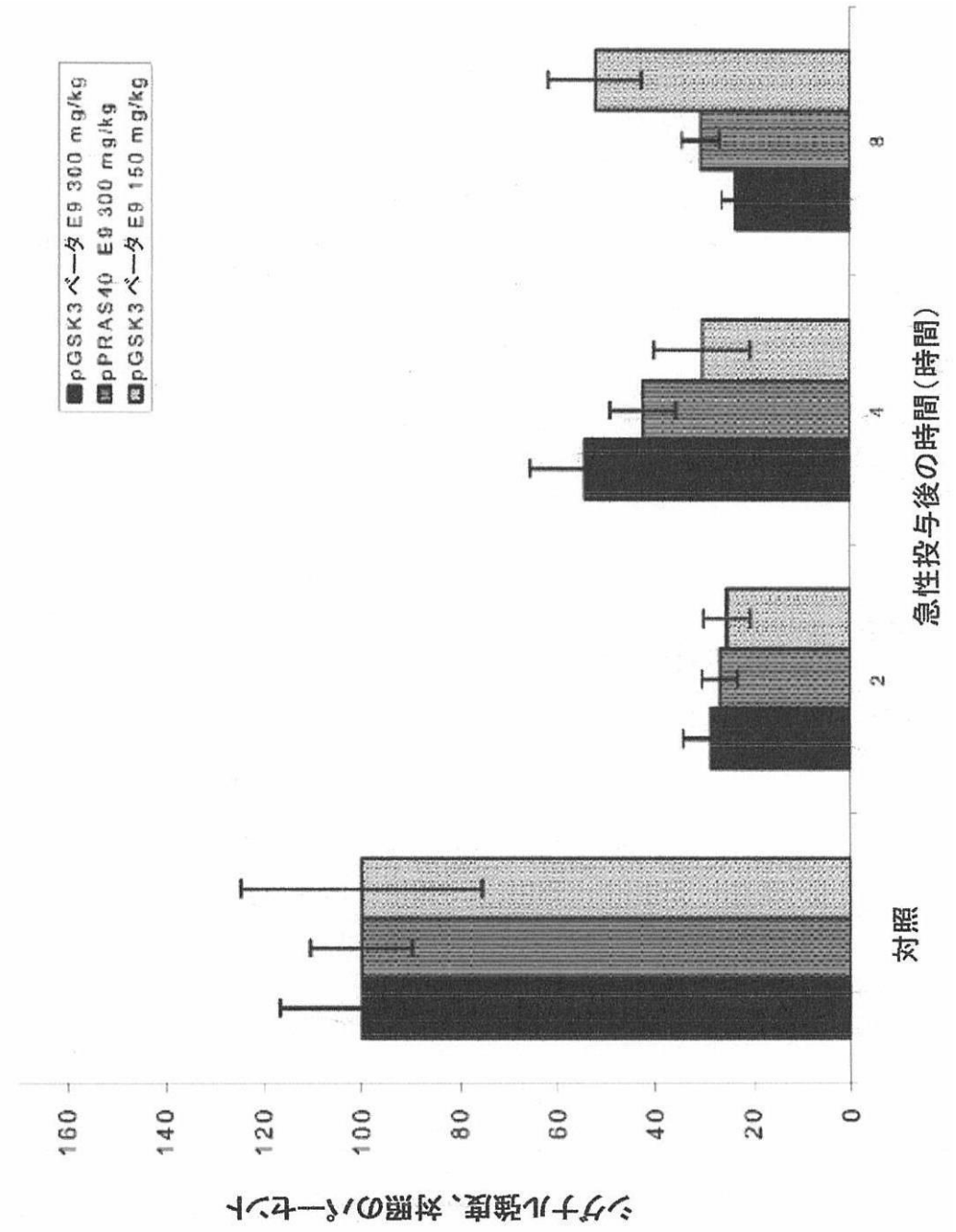
（ｉｉｉ）医薬的に受容可能なその塩を形成すること；

を含んでなる、前記方法。

【図２】



【図１】


pGSK3 ベータ E9 300 mg/kg
pPRAS40 E9 300 mg/kg
pGSK3 ベータ E9 150 mg/kg
シグナル強度、対照のパーセント
0
20
40
60
80
100
120
140
160
対照
2
4
8
急性投与後の時間（時間）

フロントページの続き

(51)Int.Cl. FI
C07D 473/32 (2006.01) C07D 473/32
A61K 31/52 (2006.01) A61K 31/52
A61K 31/5377 (2006.01) A61K 31/5377

(74)代理人 100135415
弁理士 中濱 明子
(72)発明者 ジョンソン，ポール・デヴィッド
イギリス国チェシャー エスケイ１０・４ティージー，マックルズフィールド，オルダリー・パーク，アストラゼネカ・アール・アンド・ディー・オルダリー
(72)発明者 リーチ，アンドリュー
イギリス国チェシャー エスケイ１０・４ティージー，マックルズフィールド，オルダリー・パーク，アストラゼネカ・アール・アンド・ディー・オルダリー
(72)発明者 ルーク，リチャード・ウィリアム・アーサー
イギリス国チェシャー エスケイ１０・４ティージー，マックルズフィールド，オルダリー・パーク，アストラゼネカ・アール・アンド・ディー・オルダリー
(72)発明者 マトゥシアク，ズビグニュー・スタンリー
イギリス国チェシャー エスケイ１０・４ティージー，マックルズフィールド，オルダリー・パーク，アストラゼネカ・アール・アンド・ディー・オルダリー，ケア・オブ・アストラゼネカ・インテレクチュアル・プロパティ
(72)発明者 モリス，ジェフリー・ジェームズ
イギリス国チェシャー エスケイ１０・４ティージー，マックルズフィールド，オルダリー・パーク，アストラゼネカ・アール・アンド・ディー・オルダリー，ケア・オブ・アストラゼネカ・インテレクチュアル・プロパティ

審査官 鳥居 福代

(56)参考文献 特表２００９－５３４４５６（ＪＰ，Ａ）
国際公開第２００６／０４６０２４（WO，Ａ１）
国際公開第２００６／０４６０２３（WO，Ａ１）
特表２００４－５３２２３４（ＪＰ，Ａ）
国際公開第２００５／０９５３８６（WO，Ａ１）

(58)調査した分野(Int.Cl.，ＤＢ名)
C07D 487/04
C07D 211/66
A61K 31/519
A61P 35/00
A61P 43/00
CAplus/REGISTRY(STN)